

AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER DNS-, RNS- UND PROTEINSYNTHESE
MENSCHLICHER KNOCHENMARKZELLEN
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN UND PLASMOCYTOM
MIT BEOBACHTUNGEN ZUR CYTOSTATIKAWIRKUNG

Chudi I w o b i
—

1978

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
Chefarzt Prof. Dr. H. Begemann

AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER DNS-, RNS- UND PROTEINSYNTHESE
MENSCHLICHER KNOCHENMARKZELLEN
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN UND PLASMOCYTOM
MIT BEOBACHTUNGEN ZUR CYTOSTATIKAWIRKUNG



INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Chudi I w o b i

Herne 1978



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.H.Begemann
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.E.Buchborn
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	25. April 1978

MEINER FRAU

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode:	2
Knochenmark	2
Anticoagulant-Puffer-Lösung	2
Isotope	2
Cytostatica-Lösungen	3
Kulturansatz	3
Knochenmarkausstrich	4
Autoradiographie	5
Entwicklung	7
Färbung	7
Myelogramm	8
Autoradiogramm	8
Auswertung	9
Cytologie	10
Ergebnisse:	17
Myeloische Hämoblastosen - Fall 1 bis 5	17
Plasmocytom - Fall 1 bis 5	23
Cytostaticawirkung:	33
Purinethol	33
Natulan	37
Vinblastin	43
Fluoro-Uracil	44
Stickstoff-Lost	45
Sanamycin	48

	Seite
Diskussion:	50
I. DNS-Synthese	
1) Myeloische Hämoblastosen	50
2) Plasmocytom	52
II. RNS-Synthese	
1) Myeloische Hämoblastosen	55
2) Plasmocytom	57
III. Proteinsynthese	
1) Myeloische Hämoblastosen	59
2) Plasmocytom	61
IV. Relative Markierungsindices der DNS-, RNS- und Proteinsynthese bei Myeloischen Hämoblastosen	63
V. Korrelation der Thymidin-, Uridin- und Leucin-Markierungsindices zum Promille- anteil der Paramyeloblasten	64
VI. Relative Markierungsindices der DNS-, RNS- und Proteinsynthese bei Plasmocytom	65
VII. Korrelation der Thymidin-, Uridin- und Leucin-Markierungsindices zum Promille- anteil der Plasmazellen	66
VIII. Bedenken über die Richtigkeit der konventionellen Cytostaticatherapie hämo poetischer Erkrankungen	67
IX. Fehlermöglichkeiten der Autoradiographie	69
Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	72

E I N L E I T U N G

Im allgemeinen ist es gebräuchlich, die Werte des Differentialblutbildes nur in Prozenten anzugeben, aber weniger mißverständlich sind nach BEGEMANN (2) Angaben in absoluten Zahlen. In diesem Sinne wurde in dieser Arbeit versucht, neben den prozentualen auch die absoluten Aktivitäten der DNS-, RNS- und Proteinsynthese von menschlichen Knochenmarkzellen bei 5 Fällen von Myeloischer Hämoblastose und 5 Fällen von Plasmocytom in vitro zu studieren.

Nachdem in vorangehenden Arbeiten der I. Medizinischen Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. H. Begemann) des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing Untersuchungen der Nukleinsäuresynthese und damit der Proliferationsverhältnisse (50, 51) sowie der "Cytostatikawirkung auf die Nukleinsäure- und Proteinsynthese" (43, 52) von Lymphknotenzellen durchgeführt worden waren, erschien es sinnvoll, mit ähnlichen Methoden die DNS-, RNS- und Proteinsynthese der menschlichen Knochenmarkzellen bei Myeloischer Hämoblastose und Plasmocytom in vitro zu untersuchen.

Außerdem sollte in Ergänzung der in-vitro-Untersuchungen über "Zytostatikawirkungen auf die Nukleinsäure- und Proteinsynthese von funktionell gereizten und pathologischen Lymphknoten-Zellen" (43) und über Uridinstoffwechsel bei normalen und myelomatösen Plasmazellen (40) der Frage des Einflusses verschiedener Antimetaboliten und/oder Cytostatika auf Zellen der Myeloischen Hämoblastose, des Plasmocytoms und der begleitenden Erythro- und Granulopoese in vitro nachgegangen werden.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

KNOCHENMARK

Vom 21. November 1965 bis 6. Juli 1967 wurden in der 1. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing (Chefarzt Prof. H. Begemann) bei 60 diagnostischen Sternalpunktionen unter Verdacht auf myeloproliferative Erkrankungen jeweils ca. 2,5 ml Knochenmarkaspirat für in vitro autoradiographische Untersuchungen der DNS-, RNS- und Proteinsynthese gewonnen, die sofort mit gleichem Volumen der Anticoagulant-Puffer-Lösung verdünnt wurden. Für diese Arbeit wurden endgültig nur 10 Fälle ausgewertet: 5 Fälle von Myeloischen Hämoblastosen und 5 Fälle von Plasmocytom. Die übrigen Fälle konnten aus einem oder mehreren Gründen nicht berücksichtigt werden: kein Vorliegen myeloproliferativer Erkrankung⁺⁺, Zellarmut der Präparate, starker autoradiographischer Nulleffekt.

ANTICOAGULANT-PUFFER-LÖSUNG

0,1 ml Liquemin wird mit
49,9 ml Phosphat-Puffer-Lösung (pH 7,5) in 100 ml Erlen-Meyer Kolben gut gemischt.

ISOTOPE (hergestellt vom Radiochemical Centre Amersham, Engld.)

- 1) T h y m i d i n -6- H^3 , spezifische Aktivität 5 C/mMol, Endkonzentration von 1 μ C/ml für die DNS-Synthese.
- 2) U r i d i n -5- H^3 , spezifische Aktivität 1,06 C/mMol, Endkonzentration 4 μ C/ml für die RNS-Synthese.
- 3) l-L e u c i n -4, 5- H^3 , spezifische Aktivität 0,96 C/mMol, Endkonzentration 2 μ C/ml für die Proteinsynthese.

⁺⁺ Für die Diagnosestellung sei Herrn Oberarzt Dr. Rastetter und Herrn Oberarzt Dr. Kaboth gedankt.

CYTOSTATICA-LÖSUNGEN

Folgende Cytostatica-Lösungen wurden abwechselnd entweder in therapeutischer Dosis (I) und/oder zehnfacher therapeutischer Dosis (II) angewandt. Sie wurden kurz vor der Sternalpunktion unter Berücksichtigung ihrer Haltbarkeit hergestellt und nicht auf Gesamtkörpergewicht, sondern auf Gesamtkörperflüssigkeit, d.h. etwa 66% des Körpergewichts bezogen.

F	=	Fluoro-Uracil	Konzentration I	und	II
S	=	Sanamycin	"	I	
N	=	Natulan	"	I	" II
V	=	Velbe	"	I	
L	=	Stickstofflost	"	I	" II
P	=	Purinethol	"	I	" II

KULTURANSATZ

Je nach Menge der Knochenmarksuspension wurden entweder 6, 9 oder 12 siliconisierte 10 ml-Reagenzgläser mit je 0,48 ml dieser Suspension beschickt. Dazu kamen 0,01 ml Phosphat-Puffer-Lösung und je 0,01 ml H^3 -Thymidin, H^3 -Uridin bzw. H^3 -Leucin in die Kontrollansätze.

Statt Phosphat-Puffer-Lösung wurden in den Cytostatikaansätzen je 0,01 ml der entsprechenden Cytostatikalösung (einfacher Dosis (I) oder zehnfacher Dosis (II)) folgendermaßen zugesetzt:

KONTROLLANSÄTZE	CYTOSTATIKAANSÄTZE	
0,48 ml KM-Susp.	0,48 ml KM-Susp.	0,48 ml KM-Susp.
0,01 ml Puff-Lsg.	0,01 ml Cytost.I	0,01 ml Cytost.II
0,01 ml Thym.Lsg.	0,01 ml Thym.Lsg.	0,01 ml Thym.Lsg.
0,48 ml KM-Susp.	0,48 ml KM-Susp.	0,48 ml KM-Susp.
0,01 ml Puff-Lsg.	0,01 ml Cytost.I	0,01 ml Cytost.II
0,01 ml Urid.Lsg.	0,01 ml Urid.Lsg.	0,01 ml Urid.Lsg.
0,48 ml KM-Susp.	0,48 ml KM-Susp.	0,48 ml KM-Susp.
0,01 ml Puff-Lsg.	0,01 ml Cytost.I	0,01 ml Cytost.II
0,01 ml Leuc.Lsg.	0,01 ml Leuc.Lsg.	0,01 ml Leuc.Lsg.

Die INKUBATIONSZEIT fing vom Augenblick des Zusatzes der Isotopen an. Alle Reagenzgläser wurden mit Parafilm bedeckt, um Verdunstung zu vermeiden und s o f o r t in einem Brutschrank bei 37°C 60 Minuten lang rotierend inkubiert. Nach 1-stündiger Inkubationszeit wurden alle Kulturgläschen 5 Minuten lang bei 500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abpipettiert.

KNOCHENMARKAUSSTRICH

Von jedem Kulturgläschen wurden die Knochenmarkpartikeln des Bodensatzes mittels eines Pinsels auf 4 saubere, fettfreie und entsprechend beschriftete Objektträger ausgestrichen. Nach Lufttrocknung bei Zimmertemperatur wurden die Ausstriche mit frischem Methanol 30 Minuten lang fixiert und danach 12 Stunden lang unter fließendem Leitungswasser zur Entfernung der nicht gebundenen H³-Bausteine gewässert und die Präparate bei Zimmertemperatur zum Trocknen aufgestellt.

AUTORADIOGRAPHIE:

Um das tritiummarkierte Thymidin, Uridin und Leucin, daß während der einstündigen Inkubation in die Knochenmarkzellen eingebaut worden war, mikroskopisch sichtbar zu machen, wodurch eine quantitative Bestimmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese der Knochenmarkzellen ermöglicht wurde, bewährte sich die Stripping-Film-Methode der Arbeiten von BOYD (4), PELC (38), WIMBER (54), HABERS (22), THEML (50) und STOCKHUSEN (43). Durch Anwenden von Kodak AR 10 Strippingfilm bei 14-tägiger Expositionszeit reduzierten die β -Strahlen der H^3 -Nucleotide das Silberchlorid der Filmemulsion, so daß nach photographischer Entwicklung punktförmige Schwärzung des durchsichtigen Films über jenen Zellen sichtbar wurde, die die Radiometaboliten eingebaut hatten.

Unmittelbar vor dem Strippen der Knochenmarkausstriche mit lichtempfindlichem Film wurde jedes Präparat kurz in einen Becher mit 0,5%-Chromalaun-Gelatine-Lösung getaucht und anschließend eine Kante des Objektträgers auf Zellstoff abgetupft und danach in Küvetten eingeordnet. 0,5%-Chromalaun-Gelatine-Lösung (5,0g Gelatine, 0,5g Chromalaun ad 1000 ml Aqua dest.) hielt den Film fester über den Knochenmarkausstrich.

Die weitere Verarbeitung erfolgte nun in der Dunkelkammer, die vor Beginn des Strippens gut gegen Licht abgeschirmt worden war und nur mit einer 8-Watt-Lampe hinter einem roten "Kodak Sefelicht Filter Wratten Series 1" beleuchtet wurde. Die Temperatur in der Dunkelkammer sollte 16° - 20° C betragen.

Um beim Schneiden und Abziehen des Strippingfilms Lichtblitze durch elektrostatische Entladung zu vermeiden und damit den autoradiographischen Nulleffekt zu verringern, wurde die Filmplatte in ein 96%-Alkoholbad gelegt und unter Freilassung eines 0,5cm breiten Randes der Film mit dem Skalpell in 12 gleiche Felder geschnitten. Wenn sich die Ecken der Filmstückchen hochhoben oder mit dem Skalpell von der Platte gelöst wurden, zog man die einzelnen Stücke mit der Pinzette langsam senkrecht von der Platte aus dem Alkoholbad und ließ sie über den Finger streifend mit Schwung über den trockenen Rand der Wasserwanne auf dem Wasser so landen, daß die lichtempfindliche Seite, d.h. die Filmoberfläche nach unten lag. Die Filmstücke wurden etwa 5 Minuten auf dem Wasser schwimmen gelassen, wobei sie an Fläche noch etwas zunahmen und somit dünner wurden. Nun wurde ein Objektträger, an den Rändern zwischen Daumen und Zeigefinger mit der Ausstrichseite nach oben gehalten, unter ein Filmstückchen getaucht und damit der Film von einer Seite so rasch aufgefischt, daß keine Falten oder Luftbläschen zwischen Film und Ausstrich bestehen blieb. Eine Kante des nassen Objektträgers wurde auf Zellstoff abgetupft und im Luftstrom des Ventilators getrocknet. Nach Trocknen der gestrippten Ausstriche wurden sie in Kieselgel-als-Exsikkator enthaltende lichtdichte Bakelit-Expositions Kästchen eingeordnet. Die Kästchen wurden mit schwarzem Papier verpackt und mit Versuchsnummer und Entwicklungstermin beschriftet. In den Kästchen blieben die Präparate 14 Tage lang bei 4°C exponiert. Innerhalb dieser Zeit reduzierten die β -Strahlen des an Thymidin, Uridin oder Leucin gebundenen Tritiums das Silberchlorid der Filmemulsion, so daß nach photographischer Entwicklung schwarze Körnchen über den Zellen sichtbar wurden, die H^3 -Nukleoside eingebaut hatten.

ENTWICKLUNG:

Nach 14 Tagen wurden die Präparate in der Dunkelkammer 5 Minuten lang in einen Tag zuvor angesetzten "Kodak Formula D-19b high-Contrast Negative Developer" zur Entwicklung eingetaucht und nach einem 10 bis 20 Sekunden dauernden Zwischenbad in destilliertem Wasser 10 minuten lang in "Kodak Acid Fixer Powder"-Lösung zur Fixierung gebracht. Dann folgte eine 30-minütige Wässerung im Leitungswasser und anschließend Lufttrocknung.

FÄRBUNG:

Zur Vorbereitung wurden die Präparate in die Küvetten in eine GIEMSAPUFFER(pH 7,0)-96% ALKOHOL-LÖSUNGSREIHE, die mindestens 3 Stunden vor Gebrauch angefertigt werden mußte, damit sich nicht aufsteigende Luftbläschen unter den Film setzen, in folgender Anordnung gebracht (jeweils 3 Minuten lang):

- 1) Puffer/Alkohol (1:1 Konzentration)
- 2) Alkohol
- 3) Puffer

Anschließend wurden die Präparate bei Zimmertemperatur getrocknet.

Die Farblösung stellte man durch Mischen von 1ml Giemsa-Stammlösung mit 99ml Giemsapuffer-Lösung her. Darin wurden die gestrippten und gepufferten Präparate 12 bis 18 Stunden lang gefärbt. Um überschüssige Farbe aus der Filmschicht zu entfernen, wurden sie danach ca. 1 Minute lang mit frischem Giemsapuffer leicht gespült. Schließlich wurden sie bei Zimmertemperatur getrocknet.

MYELOGRAMM:

Für eine prozentuale Differenzierung des Knochenmarks wurden bei jedem Fall mindestens 3000 Zellen oder höchstens 5000 Zellen je nach Zellreichtum des Präparats (einschließlich der Zellen, die zytologisch nicht einzuordnen waren) in den Kontrollpräparaten und in den Präparaten der Cyto- statikaansätze differenziert.

AUTORADIOGRAMM:

Gleichzeitig wurde bei der zytologischen Differenzierung die Anzahl markierter Zellen mit ihrer Körnchenzahl notiert. Als markiert galten Zellen, sobald sie mindestens die doppelte Körnchenzahl der Hintergrundmarkierung (= Schwärzung von Silberkörnchen des Strippingfilms) zeigten. Daraus ergab sich für jeden Zelltyp:

a) MARKIERUNGSINTENSITÄT pro ZELLE = Stärke der Markierung. Sie wird durch Auszählen der Körnchenzahl pro Zellkern (bei Thymidin und Uridin) sowie für Kern und Plasma (bei Leucin) und Ausrechnen der durchschnittlichen Körnchenzahl festgehalten.

b) ABSOLUTE MARKIERUNGSINTENSITÄT

Multipliziert man die durchschnittliche Körnchenzahl pro Zelle mit der Prozentzahl der markierten Zellen eines Zelltyps, erhält man die absolute Markierungsintensität, die quantitativ ausdrückt, wie hoch die Einbauaktivität von markierten Bausteinen der einzelnen Zelltypen ist.

c) RELATIVER MARKIERUNGSINDEX = prozentualer Anteil der

Zellen pro Zelltyp im Myelogramm, die fähig sind, tritiummarkierte Bausteine (Radiometaboliten) einzubauen.

d) ABSOLUTE MARKIERUNGSAKTIVITÄT

Multipliziert man bei einem Zelltyp den RELATIVEN MARKIERUNGSINDEX mit dem PROMILLEANTEIL der Zelle an der Gesamtpopulation, so erhält man die ABSOLUTE MARKIERUNGSAKTIVITÄT dieses Zelltyps. Diese drückt quantitativ aus, wieviele Zellen dieses Typs innerhalb der zytologischen Gesamtzusammensetzung des Knochenmarks absolut gesehen fähig sind, tritiummarkierte Bausteine einzubauen.

AUSWERTUNG:

Durch Vergleich der RELATIVEN MARKIERUNGSINDICES, der ABSOLUTEN MARKIERUNGSAKTIVITÄTEN sowie der ABSOLUTEN MARKIERUNGSINTENSITÄTEN der krankheitsspezifischen Zellen Paramyeloblast und Plasmazelle läßt sich eine Aussage über das Verhalten der DNS-, RNS- und Proteinsynthese bei Plasmocytom- und myeloischem Leukoseknochenmark machen.

Durch Vergleich von MARKIERUNGSAKTIVITÄT und MARKIERUNGSINTENSITÄT der einzelnen Zelltypen des Kontrollansatzes mit den entsprechenden Größen der Cytostatikaansätze läßt sich der Einfluß des Cytostatikums auf die DNS-, RNS- und Proteinsynthese ermitteln.

C Y T O L O G I E

Die verlängerte Giemsa-Färbmethode, die bei dieser Untersuchung angewandt wird, erlaubt die morphologische Differenzierung der Knochenmarkzellen fast so gut wie nach panoptischer Färbung mit May-Grünwald-Giemsa-Färbmethode.

KRITERIEN FÜR DIE CYTOLOGISCHE EINTEILUNG DER KNOCHENMARK-ZELLEN

(May-Grünwald-Giemsa-Färbung) zusammengestellt ⁺⁺ frei nach BEGEMANN & RASTETTER (3), WINTROBE (55), STREICHER & SANDKÜHLER (44) und KABOTH (30).

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
	R E T I C U L U M Z E L L E	
Größe: 20-45µ. Form: meist mit ausgebreitetem, unregelmäßigem und unscharf begrenztem Cytoplasma. Häufig nackt-kernig mit meist rund ovalem Kern.	Kerngröße: bis 15µ. Form: rund oder rund-oval; manchmal exzentrisch. Chromatin: auffallend netzförmige, feinfädige, lockere, zarte, transparente Struktur. NUCLEOLEN: Zahl: 1 oder mehrere rund-ovale, manchmal bis zu 6. Farbe: hell- bis grau-blau. Sichtbarkeit: gut.	Farbe: blaßblau bis graublau, schieferblau mit azurophilen Farbtönen. Form: unregelmäßig und ohne scharfe Grenze in die Umgebung auflösend; oft auch zerissen, da es beim Ausstreichen aus dem retikulären Bindegewebsverband gelöst wird. Granula: manchmal mit fein oder etwas größeren rötlichen Granula. Vakuolen: häufig. Intraplasmatische Einlagerung: manchmal phagocytirtes Material (Zellreste, Farbstoffe, Fett).

⁺⁺Herrn Dr. H. ROCHA aus Columbien danke ich herzlich für die freundliche Mitarbeit beim Zusammenstellen der Kriterien für die cytologische Einteilung der Knochenmarkzellen.

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
P L A S M A Z E L L U L Ä R E R E T I C U L U M Z E L L E (junge Plasmazelle)		
<u>Größe:</u> 14 - 25µ. <u>Form:</u> rund-oval. Kerncytoplasma- verhältnis zu Gunsten des Cytoplasmas verschoben.	<u>Kerngröße:</u> 13µ. <u>Form:</u> rund bis oval und exzentrisch. <u>Chromatin:</u> grob- netzig und durch- sichtig. <u>NUCLEOLEN:</u> <u>Zahl:</u> 1 bis 3, manchmal groß und zerfließend aus- sehend. <u>Farbe:</u> blaßblau.	<u>Farbe:</u> Hellblau bis schiefergrau. <u>Form:</u> breitsaumig, scharf gegen Umge- bung abgesetzt. Grob- netzige Gitterfasern (Reticulumbildung) gut erkennbar.
P L A S M A Z E L L E (reif)		
<u>Größe:</u> 14-25µ. <u>Form:</u> kugel- förmig oder elliptisch; ein-, zwei- oder mehr- kernig. Kern-Cytoplas- maverhältnis meist zu Gun- sten des Cyto- plasmas ver- schoben.	<u>Kerngröße:</u> 8µ. <u>Form:</u> kreisrund und exzentrisch gela- gert. <u>Chromatin:</u> ausge- sprochen grobtröp- fige Chromatinparti- kel mit schmalen hellen Feldern, wo- durch Eindruck einer "Radspeicherstruktur" entsteht. <u>NUCLEOLEN:</u> keine.	<u>Farbe:</u> kornblumenblau oder dunkelbasophil. <u>Form:</u> meistens breit- saumig und scharf die Umgebung abgegrenzt. <u>Perinucleärer Hof:</u> breite und häufig fleckförmige Aufhel- lungszone. <u>Vakuolen:</u> oft. <u>RUSSEL-Körper:</u> unterschiedliche Anzahl und Größe meistens bei Plasmocytom (erstartes Globulin?)

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
B A S O P H I L E R P R O E R Y T H R O B L A S T		
<u>Größe:</u> 10-22 μ . <u>Form:</u> meist kreisrund; gelegentlich doppelkernig.	<u>Kerngröße:</u> 13 μ . <u>Form:</u> kreisrund. <u>Chromatin:</u> dichtes, gleichmäßig feinswabiges Chromatingerüst. <u>NUCLEOLEN:</u> <u>Zahl:</u> 1 bis 5. <u>Farbe:</u> blau bis blaßblau. <u>Sichtbarkeit:</u> unscharf begrenzt, meist undeutlich überdeckt. <u>Lagerung im Chromatin:</u> leicht exzentrisch.	<u>Farbe:</u> stets intensiv dunkle Basophilie (kornblumenblau). <u>Form:</u> kleiner bis mittelbreiter Cytoplasmasaum mit sichel-, fleck- oder punktförmigem Hyaloplasma. (perinucläre Aufhellung). <u>Granula:</u> keine; gelegentlich leicht schollig gekörnt, besonders während der Mitose. <u>Specificum:</u> "Öhrchen" (Cytoplasmaumstülpungen).
M A K R O B L A S T		
<u>Größe:</u> 8-15 μ . <u>Form:</u> kreisrund; Kernplasma-verhältnis zu Gunsten des Cytoplasmas verschoben.	<u>Kerngröße:</u> 7 μ . <u>Form:</u> kreisrund, meist zentral angeordnet. <u>Chromatin:</u> unterschiedlich dichtes, grobscholliges und zum Teil verklumptes Chromatingerüst. Kann auch Radspeicherstruktur haben. <u>NUCLEOLEN:</u> keine	<u>Farbe:</u> fast homogen basophil oder polychromatisch. <u>Form:</u> Saum mittelbreit und scharf begrenzt. <u>Granula:</u> keine.
N O R M O B L A S T		
<u>Größe:</u> 7-10 μ . <u>Form:</u> rund, aber oft mäßig entrundet.	<u>Kerngröße:</u> 5 μ . <u>Form:</u> dicht pyknotisch bis zum Stadium eines homogen schwarz gefärbten Restkerns. <u>Chromatin:</u> klein.	<u>Farbe:</u> polychromatisch oder orthochromatisch, wird mehr und mehr oxyphil (Hämoglobinsation), graugelblich-rot bis zur kompletten Hämoglobinisierung.

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
M Y E L O B L A S T		
<u>Größe:</u> 12-20 μ . <u>Form:</u> rund, aber oft mäßig ent-rundet.	<u>Kerngröße:</u> 10 μ . <u>Form:</u> meist rund und selten leicht ge-buchtet; füllt die Zelle weitgehend aus. Nukleäre Membran ist nicht so eindeutig scharf begrenzt wie bei Proerythroblast. <u>Chromatin:</u> feinnetzig oder homogen trans-parent staubähnlich granuliert. <u>NUCLEOLEN:</u> 2 bis 6. <u>Farbe:</u> hellblau und klar. <u>Sichtbarkeit:</u> scharf begrenzt und deut-lich erkennbar.	<u>Farbe:</u> mittel- bis hellblau und häufig ohne perinucleäre Aufhellung. <u>Form:</u> kleiner Cytoplas-masäum, schmaler als bei Proerythroblast. <u>Granula:</u> keine, aber die ältesten Formen zeigen schon begin-nende Granulierung (Übergangsform in Promyelocyt).
P R O M Y E L O C Y T		
<u>Größe:</u> 20-25 μ . <u>Form:</u> rund-oval. G r ö ß t e Zelle der Granulopoese.	<u>Kerngröße:</u> 10 μ . <u>Form:</u> rund oder oval, manchmal einseitig abgeflacht oder ein-gebuchtet. <u>Chromatin:</u> mäßig dichte, zart struktu-riertes, inhomogenes Maschenwerk. Cytoplasmatische Azurgranulation auch über dem Kern. <u>NUCLEOLEN:</u> 2 bis 5. <u>Farbe:</u> hellblau. <u>Sichtbarkeit:</u> oft nur angedeutet sichtbar.	<u>Farbe:</u> mittelbasophil oder hellbasophil. Das Cytoplasma hellt sich langsam auf in der Gegend der Kern-einbuchtung beginnend. Diese Gegend bleibt oft frei von Granula. <u>Form:</u> meist weitsaumig. <u>Granula:</u> grobe azur-phile Granula, die zu-nächst in wenigen Körnchen in Erschei-nung treten, sich dann aber unter Zunahme ihrer Dicke im ganzen Protoplasma sowie dem Kern ausbreiten.

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
M Y E L O C Y T		
<u>Größe:</u> 12-20 μ . <u>Form:</u> mehr rund als oval.	<u>Kerngröße:</u> 10 μ . <u>Form:</u> rund, länglich oval oder angedeutet bohnenförmig. <u>Chromatin:</u> mäßig dicht, grob und unhomogen. <u>NUCLEOLEN:</u> 1 bis 2. <u>Sichtbarkeit:</u> meist unsichtbar.	<u>Farbe:</u> die Plasmabasophilie hellt sich vom Kern her auf und das Cytoplasma wird zart grau-braun oder rosa-braun. <u>Form:</u> weitsaumig. <u>Granula:</u> grobe Promyelocytengranulation verschwindet und stattdessen ist die typische feinviolette Granulation mit feiner neutrophiler -, grober basophiler - oder gleichmäßig verteilter rot-gelblich leuchtender eosinophiler Granulation zu sehen.
M E T A M Y E L O C Y T		
<u>Größe:</u> 10-15 μ <u>Form:</u> überwiegend rund.	<u>Form:</u> bohnenförmig eingebuchtet. <u>Chromatin:</u> dicht, grobschollig mit distinkten Verklumpungen.	<u>Farbe:</u> oxyphil.
S T A B K E R N I G E Z E L L E		
<u>Größe:</u> 10-15 μ . <u>Form:</u> rund.	<u>Form:</u> weitere Verschmälerung mit beginnender Einschnürung des Kerns in C- oder S-Form. <u>Chromatin:</u> Leopardenmusterartige weitere Vergrößerung der Chromatinschollen.	<u>Farbe und Granula:</u> entsprechend den Metamyelocyten.

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
S E G M E N T K E R N I G E Z E L L E		
<u>Größe:</u> 10-15 μ . <u>Form:</u> rund.	<u>Form und Chromatin:</u> Grobes verklumptes Chromatingerüst mit 2 bis 5 Segmenten, die meist durch kurze und schmale Brücken oder Chromatinfäden verbunden sind.	<u>Farbe und Granula:</u> entsprechend den Metamyelocyten.
E O S I N O P H I L E Z E L L E		
<u>Größe:</u> 10-15 μ . <u>Form:</u> rund.	<u>Form und Chromatin:</u> Grobes verklumptes Chromatingerüst, meist doppelsegmentiert (bisegmentiert), das durch Chromatinfäden miteinander verbunden ist.	<u>Farbe:</u> rosa oder hellblau in granulationsfreien Bezirken erkennbar, aber meist verdeckt. <u>Granula:</u> rote oder braunrote, dicht gelagerte, gleichgroße, kleinkugelige Granula = eosinophile Granula.
B A S O P H I L E R L E U C O C Y T		
<u>Größe:</u> um 14 μ . <u>Form:</u> rund.	<u>Form:</u> kleeblattförmig oder plump segmentiert, vielgestaltig und zum Teil von spezifischer basophiler Granulation überdeckt. <u>Chromatin:</u> mäßig gefleckt und nicht ausgesprochen grobschollig.	<u>Farbe:</u> rosa bis blaßblau. <u>Form:</u> relativ schmal. <u>Granula:</u> verschieden grobes, dichtes bis locker verteiltes, schwarzviolett Granula; vor allem am Zellrand und zwischen den Segmentlücken lokalisiert. <u>Vakuolen:</u> nicht selten als Äquivalent eliminiertem Granulas.

ZELLFORM	ZELLKERN und NUCLEOLEN	C Y T O P L A S M A
L Y M P H O C Y T		
<u>Größe:</u> klein: 6-13 μ , groß: 14-20 μ . <u>Form:</u> rund bis oval oder wenig einge- buchtet.	<u>Form:</u> rund oder gebuchtet. <u>Chromatin:</u> dicht, aber weniger kontrastreich gefeldert, grobschol- lig, marmoriert.	<u>Farbe:</u> mittel- oder hellbasophil, klar- blau. <u>Form:</u> meist schmal oder groß und halb- mondförmig. <u>Granula:</u> fehlen, manchmal azurgranu- liert (violett), fein scharf begrenzt, von Höfen umgeben, vereinzelt.
M O N O C Y T		
<u>Größe:</u> 16-20 μ .	<u>Form:</u> nur selten rund, meist stark einge- buchtet, vielgestal- tig gelappt, manchmal bis zu E-Form, häufig wurst- oder bohnen- förmig. <u>Chromatin:</u> grob- maschig, transparent mit lockerer Verdich- tung der Chromatin- struktur.	<u>Farbe:</u> hellbasophil (taubenblau oder schiefergrau-blau), oft azurophil be- stäubt. <u>Form:</u> manchmal weit- saumig begrenzt. <u>Granula:</u> feine Azur- granulation (violett), sehr fein, in dichten Wolken.
M E G A K A R Y O C Y T		
<u>Größe:</u> über 100 μ . <u>Form:</u> unregel- mäßig.	<u>Form:</u> mehrere kleine, stark eingebuchtete, in offener Ketten- oder geschlossener Ringform gelegene Ein- zelkerne. <u>Chromatin:</u> stark basophiles, dichtes Chromatingerüst.	<u>Farbe:</u> hellrot-violett geschummert. <u>Form:</u> sehr breitsaumig und unscharf begrenzt.

ER G E B N I S S E

M Y E L O I S C H E H Ä M O B L A S T O S E N

FALL 1:

♀ geb. 11.5.1903.

Früher war die Frau nie ernstlich krank gewesen. Seit 1964 traten rezidivierende Fieberschübe und Anämiezeichen auf. 1965 wurde die Diagnose einer chronischen Myelose gestellt. Bei langsamer Progredienz mit ausgeglichener Zellzusammensetzung wurde 1966 eine einmalige Therapieserie mit Myleran vorgenommen. Anfang 1968 Anstieg des Blastenanteils im Blut und Knochenmark über 50% bei 150000 Gesamtleukocyten. Puri-netholgaben (100 mg/d) bis 2 Monate vor dem Versuchsansatz führten zu einem Rückgang der Gesamtzellzahlen auf 30000 mit 40% Paramyeloblastenanteil.

AUTORADIOGRAMM: (T = THYMIDIN, U = URIDIN, L = LEUCIN)

Z e l l t y p	PARAMYELOBLAST			Weiße Reihe			Rote Reihe		
Nucleoside	T	U	L	T	U	L	T	U	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen(%)	399	397		101	94	200	130		297
Relativer Markierungs- index (%)	13	63	96	11	28	82	86	58	93
Absolute Markierungs- aktivität	5161	25011	38112	1144	2632	16400	11180	7540	27621
Markierungs- intensität pro Zelle	97	24	39	62	12	22	65	20	48
Absolute Markierungs- intensität	5006	6003	14864	709	316	3608	7267	1508	13258

MYELOGRAMM: (‰)

Reticulumzelle 12, Plasmazelle 8, Proerythroblast 7,
Makroblast 123, Normoblast 167, PARAMYELOBLAST 397,
Myelocyt 94, Metamyelocyt 20, Stabkernige 58,
Segmentkernige 18, Eosinophile 10, Lymphocyt 75,
Megakaryocyt 1, nicht einzuordnen 10.

ZEICHENERKLÄRUNG:

T = H^3 -Thymidin
U = H^3 -Uridin
L = H^3 -Leucin

AUTORADIOGRAMM: (Fortsetzung)

Reticulumzelle			Plasmazelle			Lymphocyt			nicht einzuordnen		
T	U	L	T	U	L	T	U	L	T	U	L
16	12			8				75	10		
9	67	67	-	33	-	-	-	62	40	14	50
144	804	804	-	264	-	-	-	4650	400	140	500
70	14	15	-	25	-	-	-	8	36	10	11
101	113	121	-	66	-	-	-	372	144	14	55

FALL 2:

♂ geb. 30.7.1898.

Im Juni 1966 traten bei dem Patienten erstmals Blässe, Mattheit, Fiebergefühl und Petechien auf.

Zur Zeit des experimentellen Ansatzes hatte der Patient vor der Therapie eine Leukozytose von 80000/ml mit 82% Paramyeloblastenanteil z.T. von monocytoidem Typ mit gelappten und gebuchteten Kernen.

MYELOGRAMM: (%)

Plasmazelle 2, Makroblast 8, Normoblast 6, PARAMYELOBLAST 855, Promyelocyt 32, Myelocyt 16, Stabkernige (Riesenstab) 33, Segmentkernige 10, Eosinophile 30, Lymphocyt 8.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PARAMYELOBLAST			Weiße Reihe			Rote Reihe		
Nucleoside	T	U	L	T	U	L	T	U	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (%)		855		65		121	-	8	14
Relativer Markierungs- index (%)	9	90	100	43	65	89	-	100	100
Absolute Markierungs- aktivität	7695	76950	85500	2795	4225	10769	-	800	1400
Markierungs- intensität pro Zelle	34	13	25	38	8	15	-	4	20
Absolute Markierungs- intensität	2616	10004	21375	1062	338	1615	-	32	280

FALL 3:

♂ geb. 9.3.1919.

Seit April 1965 verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten und er bekam Zahnfleischbluten. Blutbild und Knochenmarkuntersuchung waren typisch für chronische Myelose. Klinisch bestand Milz- und Lebervergrößerung.

Bis 1966 wurde Behandlung mit Myleran, Purinethol und Milzbestrahlung durchgeführt, die zur Remission führte.

1967 rascher Zellanstieg auf 150000 mit einem Blastenanteil um 75% im Sinne eines akuten leukämischen Schubes.

MYELOGRAMM: (‰)

Makroblast 8, PARAMYELOBLAST 858, Stabkernige 100, Segmentkernige 23, Eosinophile 11.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PARAMYELOBLAST		Weiße Reihe		Rote Reihe	
Nucleoside	T	U	T	U	T	U
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (‰)	858			134	8	
Relativer Markierungs- index (%)	23	73	-	16	67	50
Absolute Markierungs- aktivität	19734	62634	-	2144	536	400
Markierungs- intensität pro Zelle	147	10	-	10	150	13
Absolute Markierungs- intensität	29009	6263	-	214	804	52

FALL 4:

♂ geb. 25.12.1937.

Im Januar 1967 wurde der Patient an einem blutenden Magengeschwür operiert. Im Mai 1967 traten bei ihm Vergrößerung der Inguinal- und Axillarlymphknoten sowie Splenomegalie auf; die Milz war am Beckenkamm palpierbar. Das Blutbild bot zunächst das typische Bild einer chronischen Myelose mit entsprechend negativer alkalischer Leukocytenphosphatase. Innerhalb von 2 Monaten stellte sich ohne Therapie ein Umschlag in einen akuten Schub ein.

MYELOGRAMM: (%)

Makroblast 5, PARAMYELOBLAST 750, Myelocyt 131, Metamyelocyt 25, Stabkernige 27, Segmentkernige 6, Eosinophile 12, Lymphocyt 18.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PARAMYELOBLAST			Weiße Reihe			Roter	Lymphocyt	
Nucleoside	T	U	L	T	U	L	U	U	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (%)	750			143	228		4	18	
Relativer Markierungs- index (%)	11	100	91	38	73	71	100	89	77
Absolute Markierungs- aktivität	8250	75000	68250	5434	16644	16188	400	1602	1386
Markierungs- intensität pro Zelle	132	88	56	93	16	19	63	10	13
Absolute Markierungs- intensität	10890	66000	38220	5054	2663	3076	252	160	180

FALL 5:

♀ geb. 15.11.1911.

Seit Juni 1966 klagte die Patientin über Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Sie bekam Hämatom und Abszeß nach Appendektomie. Wegen Anämie wurde bei ihr Sternalpunktion durchgeführt und die Diagnose einer Akuten Leukose festgestellt.

Durch Behandlung mit Purinethol und Decortin wurde eine Remission im Februar 1967 erzielt.

Im Mai 1967 traten wieder erhöhte Temperaturen sowie Leukopenie, Anämie, Rachenulcera und Durchfälle auf. Das Blutbild zeigte einen Rückfall auf Werte um 70000 Leukocyten mit 80-92% Paramyeloblasten von promyelocytärer Differenzierungstendenz.

MYELOGRAMM: (%)

PARAMYELOBLAST 948, Plasmazelle 3, Normoblast 21, Stabkernige 13, Lymphocyt 15

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PARAMYELOBLAST			Weiße R.		Rote R.		Plasma zelle	Lympho- cyt
Nucleoside	T	U	L	U	L	U	L	L	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (%)	948			13		21		3	15
Relativer Markierungs- index (%)	23	91	100	33	100	20	100	100	67
Absolute Markierungs- aktivität	21804	86268	94800	429	1300	420	2100	300	1005
Markierungs- intensität pro Zelle	123	46	85	18	19	6	25	60	8
Absolute Markierungs- intensität	26819	39683	80580	77	247	25	525	180	80

P L A S M O C Y T O M

FALL 1:

♂ geb. 15.3.1924.

Seit Mai 1963 sei der Patient blaß und matt gewesen, seit 1964 klagte er über diffuse Knochenschmerzen, z.B. im linken Arm und Schulter sowie in der Wirbelsäule.

Anhand von Anämie, röntgenologisch festgestellter Osteolyse der 4. und 5. LWK sowie der 7. und 9. BWK mit Kompression der Wirbelkörper sowie monoklonalem IgA in der Immunelektrophorese stellte man die Diagnose eines Plasmocytom.

MYELOGRAMM: (‰)

Reticulumzelle 44, PLASMAZELLE 162,
Makroblast 221, Normoblast 223,
Myelocyt 194, Metamyelocyt 30,
Stabkernige 86, Segmentkernige 5,
Eosinophile 9, Lymphocyt 6,
nicht einzuordnen 20.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PLASMAZELLE		Weiße Reihe		Rote Reihe		Reticulumzelle		nicht einz.
Nucleoside	T	U	T	U	T	U	T	U	T
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (%)	162		194		221		44		20
Relativer Markierungs- index (%)	5	18	21	6	34	21	23	21	18
Absolute Markierungs- aktivität	810	2916	4074	1164	7514	4641	1012	924	360
Markierungs- intensität pro Zelle	9	7	14	8	17	10	28	11	28
Absolute Markierungs- intensität	73	204	570	93	1277	464	283	102	101

FALL 2:

♂ geb. 21.11.1893.

Seit Anfang 1965 hatte der Patient Druckschmerzen im Epigastrium. Im November 1965 wurden nach einer Star-operation des linken Auges zufällig Elektrophoreseveränderungen im Sinne einer IgG-Paraproteinämie festgestellt. Röntgenologisch waren Osteolysen im Os sacrum nachweisbar.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PLASMAZELLE			Weiße Reihe			Rote Reihe		
Nucleoside	T	U	L	T	U	L	T	U	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (‰)		88		290	321	490	151	147	325
Relativer Markierungs- index (%)	-	28	100	17	25	84	74	58	88
Absolute Markierungs- aktivität	-	2464	8800	4930	8025	41160	11174	8526	28600
Markierungs- intensität pro Zelle	-	11	32	33	10	13	45	7	40
Absolute Markierungs- intensität	-	271	2816	1627	803	5351	5028	597	11440

MYELOGRAMM: (%)

Reticulumzelle 28, PLASMAZELLE 88, Proerythroblast 4,
Makroblast 144, Normoblast 174, Myeloblast 1,
Myelocyt 290, Metamyelocyt 39, Stabkernige 101,
Segmentkernige 29, Eosinophiler 30, Lymphocyt 51,
nicht einzuordnen 21.

AUTORADIOGRAMM: (Fortsetzung)

Reticulumzelle			Lymphocyt			nicht einzuordnen		
T	U	L	T	U	L	T	U	L
	28				51	21		21
29	31	90	-	-	59	31	-	90
812	868	2520	-	-	3009	651	-	1890
50	13	60	-	-	7	88	-	14
406	113	1512	-	-	211	573	-	265

FALL 3:

♂ geb. 16.12.1903.

Seit 1961 sei der Patient oft matt gewesen und habe Knochenschmerzen gehabt.

1963 wurde im auswärtigen Krankenhaus die Diagnose Plasmocytom festgestellt.

1965 Spontanfraktur einer Rippe und Nachweis eines apfelsinengroßen Tumors der Spina iliaca ventralis mit Osteolyse im Becken.

Die Immunelektrophorese wies ein monoclonales IgG vom Kappa Typ nach.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PLASMAZELLE			Weiße Reihe			Rote Reihe		
Nucleoside	T	U	L	T	U	L	T	U	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (‰)	22			338			134		
Relativer Markierungs- index (%)	17	88	100	20	54	58	73	89	83
Absolute Markierungs- aktivität	374	1936	2200	6760	18252	33756	9782	11926	23323
Markierungs- intensität pro Zelle	120	29	28	64	12	14	97	26	15
Absolute Markierungs- intensität	449	562	616	4326	2190	4726	9489	3101	3499

MYELOGRAMM: (%)

Reticulumzelle 16, PLASMAZELLE 22, Proerythroblast 5, Makroblast 129, Normoblast 147, Myeloblast 1, Myelocyt 318, Metamyelocyt 58, Stabkernige 185, Segmentkernige 26, Eosinophile 20, Lymphocyt 47, nicht einzuordnen 26.

AUTORADIOGRAMM: Fortsetzung

Reticulumzelle			Lymphocyt		nicht einzuordnen		
T	U	L	U	L	T	U	L
16			47		26		
25	80	40	8	21	27	23	44
400	1280	640	376	987	702	598	1144
150	20	13	5	6	65	64	12
600	256	83	19	59	456	383	137

FALL 4:

♀ geb. 15.8.1909.

Seit 1965 leidet die Patientin unter Schwäche und diffusen Knochenschmerzen, die zunahmen.

Röntgenologisch stellte man multiple osteolytische Herde in der Wirbelsäule und in den langen Knochen fest.

Die Immunelektrophorese zeigte IgA-Vermehrung mit monoclonaler Ausprägung. Der Urin zeigte vermehrte Bence-Jones-Ausscheidung vom K-Typ.

MYELOGRAMM: (‰)

PLASMAZELLE 119, Proerythroblast 2,
Makroblast 157, Normoblast 172,
Myelocyt 317, Metamyelocyt 317,
Stabkernige 89, Segmentkernige 21,
Eosinophile 35, Lymphocyt 43,
Megakaryocyt 1, nicht einzuordnen 11.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PLASMAZELLE		Weiße Reihe		Rote Reihe		nicht einz.	
Nucleoside	T	U	T	U	T	U	T	U
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (%)	122		354		159		11	
Relativer Markierungs- index (%)	12	22	28	47	53	85	54	50
Absolute Markierungs- aktivität	1464	2684	9912	16638	8427	13515	594	550
Markierungs- intensität pro Zelle	85	7	69	9	113	30	100	50
Absolute Markierungs- intensität	1244	188	6839	1498	9523	4054	594	275

FALL 5:

♂ geb. 14.10.1913.

Seit März 1964 hatte der Patient Schmerzen in Hüfte und Knien. Die Rippen waren klopfschmerzhaft. Röntgenologisch stellte man Osteolyse der Rippen, der BWK, des Schädels und der Trochanteren fest. Die Immunelektrophorese zeigte Vermehrung eines monoclonalen IgG mit L-Ketten vom Lambda-Typ. Im Urin war vermehrte Ausscheidung von Bence Jones Protein vom Lambda-Typ zu verzeichnen.

AUTORADIOGRAMM:

Z e l l t y p	PLASMAZELLE			Weiße Reihe			Rote Reihe		
Nucleoside	T	U	L	T	U	L	T	U	L
Promillanteil synthesefähiger Zellreihen (%)	184			287	325	493	95		
Relativer Markierungs- index (%)	1	90	98	16	60	76	94	97	94
Absolute Markierungs- aktivität	184	16560	18032	4592	19500	37468	8930	9215	18048
Markierungs- intensität pro Zelle	60	87	71	92	27	16	257	77	35
Absolute Markierungs- intensität	110	14407	12803	4225	5265	5995	22950	7096	6317

MYELOGRAMM: (%)

PLASMAZELLE 184, Proerythroblast 4, Makroblast 91,
Normoblast 101, Myeloblast 2, Myelocyt 285,
Stabkernige 168, Segmentkernige 47, Eosinophile 47,
Lymphocyt 28, nicht einzuordnen 37.

AUTORADIOGRAMM: (Fortsetzung)

Lymphocyt			nicht einzuordnen		
T	U	L	T	U	L
-	28			37	
-	25	75	36	93	40
-	700	2100	1332	3441	1480
-	15	9	222	118	35
-	105	189	2957	4060	518

CYTOSTATIKAWIRKUNG

SKIPPER (47) hat die Cytostatica in 3 Gruppen eingeteilt:

- 1) S-Phase spezifisch wirkende Cytostatica wie Arabinosyl und Hydrourea,
- 2) begrenzt S-Phase spezifisch wirkende Gruppen, z.B. 6-Mercaptopurin, 5-Fluoruracil und Metothrexat,
- 3) Medikamente, die in sämtlichen Phasen synthesehemmend wirken, z.B. Cyclophosphamide, BCNU und Daunomycin.

Unter die begrenzt S-Phase spezifisch wirkende Cytostatica fallen 6-Mercaptopurin und 5-Fluoruracil. Diese Medikamente haben eine geringer hemmende Wirkung auf DNS-Synthese als die Cytostatica der Gruppe 1), und es wird postuliert, da sie zugleich RNS- und Proteinsynthese hemmen, daß sie dabei die Umwandlung der Zellen von Phase G_1 in S-Phase hindern, wodurch ihre begrenzt hemmende Wirkung auf DNS-Synthese zu erklären ist.

BAYARD (7) weist durch seine Untersuchungen nach, daß trotz vollkommener Remission durch 6-Mercaptopurin die Patienten an ihren Krankheiten gestorben sind, also die Remission nur vorübergehend war.

PURINETHOL:

6-Mercaptopurin = Purinethol zeigt Substratkonkurrenz mit 6-Aminopurin (= Adenin) und 6-Hydroxypurin (= Hypoxanthin), die beide als Rohstoffe für Nucleinsäuresynthese gebraucht werden (32).

Purinethol als Cytostaticum wurde nur in 3 Fällen angewandt, und zwar in Fall 3, 4 und 5 bei Myeloischen Hämoblastosen. Es sollte festgestellt werden, ob Purinethol einen cyto-statischen Hemmeffekt auf DNS-, RNS- oder Proteinsynthese in vitro hat.

PURINETHOLWIRKUNG AUF DNS-SYNTHESE
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

	FALL 3			FALL 4			FALL 5		
	Kontr.	P _I	P _{II}	Kontr.	P _I	P _{II}	Kontr.	P _I	P _{II}
PARAMYELOBL.									
A.M. Aktiv.	19734	11154	12870	8250	4500		21804	10428	10428
A.M. Int.	29009	12827	27542	10890	1755		26819	10220	9385
ROTE REIHE									
A.M. Aktiv.	536	264	-						
A.M. Int.	804	66	-						
WEISSE REIHE									
A.M. Aktiv.				5434	2431				
A.M. Int.				5054	802				

In den 3 hier untersuchten Fällen lag durch Purinethol in einfacher therapeutischer Dosis eine Senkung der Absoluten Markierungsaktiv. von H³-Thymidin bei Paramyeloblasten von durchschnittlich 47% vor. Bei Anwendung der 10-fachen therapeutischen Dosis konnten etwas geringere Werte von durchschnittlich 44% erzielt werden. Die Absolute Markierungsintensität der Paramyeloblasten war in diesen 3 Fällen erheblich gesenkt, hauptsächlich bei einfacher therapeutischer Dosis mit durchschnittlich 67%. Da die Absolute Markierungsintensität relativ mehr als die Absolute Markierungsaktiv. vermindert war, konnte sowohl auf eine Verringerung der Anzahl DNS-synthetisierender Zellen als auch deren H³-Thymidin Körnchenzahl geschlossen werden.

Die Verminderung der Absoluten Markierungsaktiv. sowohl von der Roten als auch von der übrigen Weißen Reihe betrug durchschnittlich 53% und der Absoluten Markierungsintensität durchschnittlich 88%. Allerdings war die Rote Reihe mit nur 8% am Myelogramm vertreten, weshalb die Fehlerbreite hoch gewesen sein könnte.

PURINETHOLWIRKUNG AUF RNS-SYNTHESE
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

	FALL 3			FALL 4			FALL 5		
	Kontr.	P _I	P _{II}	Kontr.	P _I	P _{II}	Kontr.	P _I	P _{II}
PARAMYE.									
A.M.Akt.	62634	36036	45474	75000	62250	59250	86268	71100	50244
A.M.Int.	6263	4324	5457	66000	35483	21923	39683	25596	17585
WEISSE REIHE									
A.M.Akt.	2144	268	1340	16644	5518	8544	429	-	-
A.M.Int.	214	17	124	2663	1104	1025	77	-	-
ROTE REIHE									
A.M.Akt.	400	-	320	400	200	-	420	609	189
A.M.Int.	52	-	35	252	100	-	25	165	38

Beim Untersuchen der RNS-Synthese konnte ebenfalls eine allgemeine Tendenz zur Senkung der Zahl RNS-synthetisierender Zellen und Körnchenzahl der H^3 -Uridin markierten Zellen festgestellt werden.

Bei der krankheitsspezifischen Zelle Paramyeloblast lag in den 3 Fällen eine Senkung der Absoluten Markierungsaktivität in einfacher therapeutischer Dosis von durchschnittlich 25% vor. Purinethol in 10-facher therapeutischer Dosis hatte einen Hemmeffekt von 30%. In Fall 4 und 5 war zusätzlich noch bei den Paramyeloblasten eine Hemmung der Absoluten Markierungsintensität vorhanden, denn die krankheitsspezifischen Zellen waren nach Purinetholbehandlung um 51% relativ weniger stark markiert als die Kontrollansätze.

Purinethol verminderte in einfacher therapeutischer Dosis auch die Absolute Markierungsaktiv. der übrigen Weißen Reihe um 85% und die Absolute Markierungsintensität um 83% und in 10-facher therapeutischer Dosis die Absolute Markierungsaktiv. um 62% und die Absolute Markierungsintensität um 68%; d.h. die therapeutische Dosis war wirkungsvoller als die 10-fache therapeutische Dosis.

PURINETHOLWIRKUNG AUF PROTEINSYNTHESE
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN

	FALL 4			FALL 5		
	Kontr.	P _I	P _{II}	Kontr.	P _I	P _{II}
PARAMYELOBL.						
A.M.Akt.	68250	42750	29250	94800	89112	85320
A.M.Int.	38220	21803	4680	80580	60596	51192
WEISSE REIHE						
A.M.Akt.	16188	8436	1310	1300	1300	975
A.M.Int.	3076	2109	118	247	208	107
ROTE REIHE						
A.M.Akt.				2100	2100	1260
A.M.Int.				525	735	340

Beim Beurteilen der Purinetholwirkung auf Proteinsynthese waren nur die Fälle 4 und 5 von Myeloischen Hämoblastosen zu verwerten. Einen deutlichen Hemmeffekt auf die Proteinsynthese durch Purinethol war in Fall 4, und zwar mehr in 10-facher therapeutischer Dosis zu bemerken. Hier wurde die Absolute Markierungsaktiv. der proteinsynthetisierenden Paramyeloblasten um 57% und die Absolute Markierungsintensität um 88% verringert; durch therapeutische Dosis betrug die Hemmung der Absoluten Markierungsaktiv. 37% und der Absoluten Markierungsintensität 43%. Bei Fall 5 wurde die Absolute Markierungsintensität der Paramyeloblasten bei 10-facher therapeutischer Dosis um 36% und bei therapeutischer Dosis um 25% gesenkt.

Bei den übrigen Zellen der Weißen Reihe der Myeloischen Hämoblastose verübte ebenfalls die 10-fache therapeutische Dosis von Purinethol eine Senkung der Absoluten Markierungsaktiv. in Fall 4 um 92% und in Fall 5 um 25% und der Absoluten Markierungsintensität in Fall 4 um 96% und im Fall 5 um 57%, während durch therapeutische Dosis nur in Fall 4 die Absolute Markierungsaktivität um 48% und die Absolute Markierungsintensität um 31% fielen.

Die Hemmung der Proteinsynthese bei der Roten Reihe, die nur aus Fall 5 der Myeloischen Hämoblastosen zu entnehmen war, geschah hier nur durch 10-fache therapeutische Dosis von Purinethol. Sie betrug bei der Absoluten Markierungsakt. 40%.

Zusammenfassend konnte über Purinethol gesagt werden, daß es auf DNS-, RNS- und Proteinsynthese in vitro-Versuchen bei Myeloischen Hämoblastose-Erkrankungen hemmenden Einfluß zeigte, und zwar bei der DNS-Synthese mehr durch einfache und bei der Proteinsynthese mehr durch 10-fache therapeutische Dosis. Dieser cytostatische Hemmeffekt bezog sich nicht nur auf die krankheitsspezifischen Zellen, sondern auch auf die anderen Zellreihen im Knochenmark.

NATULAN:

Natulan (Procabazin = p-N'-Methyl-hydrazinomethyl-N-iso-propyl-benzamid-hydrochlorid) (35) soll eine Wirkung auf DNS-Synthese haben (18, 42). BERNEIS et al (8, 9) haben eine Wirkung von Natulan in vitro-Versuchen festgestellt; auch STOCKHUSEN (43) stellt eine Verminderung des Thymidineinbaus aller Zelltypen bei lymphatischen Erkrankungen fest.

NATULANWIRKUNG AUF DNS-SYNTHESE BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

	FALL 1		FALL 2	
	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I
PARAMYELOBL.				
A.M.Akt.	5161	6352	7695	8550
A.M.Int.	5006	4764	2616	1967
WEISSE REIHE				
A.M.Akt.	1144	846	2795	1600
A.M.Int.	709	211	1062	560
ROTE REIHE				
A.M.Akt.	11180	10790		
A.M.Int.	7267	9171		

In 2 mit Natulan untersuchten Fällen Myeloischer Hämoblastosen waren bei Paramyeloblasten geringe Erhöhung der Absoluten Markierungsaktiv. und geringe Senkung der Absoluten Markierungsintensität eingetreten, deren Werte noch innerhalb der Fehlergrenze lagen. Die DNS-Synthese der Roten Reihe wurde ebenfalls durch Natulan kaum beeinflußt. Nur bei den Zellen der übrigen Weißen Reihe waren die Absolute Markierungsaktiv. um durchschnittlich 35% und die Absolute Markierungsintensität um durchschnittlich 39% vermindert.

NATULANWIRKUNG AUF DNS-SYNTHESE
BEI PLASMOCYTOM:

	FALL 1			FALL 2		FALL 4		FALL 5	
	Kontr.	N _I	N _{II}	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I
PLASMAZ.									
A.M. Akt.	810	162	1134			1464	244	184	184
A.M. Int.	73	32	136			1244	220	110	147
WEISSE REIHE									
A.M. Akt.	4074	582	4656	4930	6265	9912	5310	4592	4275
A.M. Int.	570	186	745	1627	2820	6839	1805	4225	4617
ROTE REIHE									
A.M. Akt.	7514	6409	9061	11174	11745	8427	10519	8930	8075
A.M. Int.	1277	1282	1450	5028	7399	9523	10414	22950	19703

In 2 von 4 mit Natulan in einfacher therapeutischer Dosis behandelten Fällen des Plasmocytoms wurde der H³-Thymidineinbau der Plasmazellen stark unterdrückt. Er zeigte nur noch 18% seines Kontrollwertes. Bei der Roten Reihe ergaben sich Schwankungen, die innerhalb der Fehlergrenze lagen. Bei der Weißen Reihe trat in 2 Fällen eine Verminderung der Absoluten Markierungsaktiv. um durchschnittlich 66% und der Absoluten Markierungsintensität um durchschnittlich 70% ein.

Im Fall 1 des Plasmocytom erwirkte die Behandlung mit Natulan in 10-facher therapeutischer Dosis eine etwas erhöhte DNS-Synthese der krankheitsspezifischen Plasmazellen. Die Rote und Weiße Reihe wurden nicht beeinflusst.

NATULANWIRKUNG AUF RNS-SYNTHESE
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

	FALL 1		FALL 2	
	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I
PARAMYELOBL.				
A.M.Akt.	5161	6352	7695	8550
A.M.Int.	5006	4764	2616	1967
WEISSE REIHE				
A.M.Akt.	1144	846	2795	1600
A.M.Int.	709	211	1062	560
ROTE REIHE				
A.M.Akt.	11180	10790		
A.M.Int.	7267	9171		

STOCKHUSEN (43) kann keine Beeinflussung der RNS-Synthese bei funktionell gereizten und pathologischen Lymphknotenzellen durch Natulan feststellen. Die Natulanwirkung auf den H³-Uridineinbau bei Myeloischen Hämoblastosen wurde in dieser Arbeit anhand von 2 Fällen gezeigt: bei den krankheitsspezifischen Zellen (Paramyeloblasten) im Fall 1 der Myeloischen Hämoblastosen schwankte die Erhöhung der Absoluten Markierungsaktiv. bzw. die Erniedrigung der Absoluten Markierungsintensität innerhalb der Fehlergrenze, während bei Fall 2 die Absolute Markierungsaktiv. um 27% und die Absolute Markierungsintensität um 60% gesenkt waren. Der H³-Uridineinbau war bei der übrigen Weißen Reihe in diesen 2 Fällen ebenfalls bei der Absoluten Markierungsaktiv. um 35% und bei der Absoluten Markierungsintensität um 45% im Durchschnitt gesenkt. Die Rote Reihe hatte

durch Natulan in einfacher therapeutischer Dosis die Absolute Markierungsintensität etwas erhöht; die Absolute Markierungsaktiv. war kaum verändert.

NATULANWIRKUNG AUF RNS-SYNTHESE
BEI PLASMOCYTOM:

	FALL 1			FALL 2		FALL 4		FALL 5	
	Kontr.	N _I	N _{II}	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I
PLASMAZ.									
A.M.Akt.	2916	2106	2754	2464	1936	2684	1342	16560	16928
A.M.Int.	204	126	275	271	77	183	215	14408	11680
WEISSE REIHE									
A.M.Akt.	1164	1164	3298	8025	7774	16638	14868	19500	19995
A.M.Int.	93	58	231	803	1011	1498	2379	5265	4399
ROTE REIHE									
A.M.Akt.	4641	2210	9282	8526	9228	13515	12879	9215	8835
A.M.Int.	464	177	557	597	1107	4054	3992	7096	5301

Bei 3 von 4 mit Natulan in einfacher therapeutischer Dosis behandelten Fällen bei Plasmocytom zeigten die Plasmazellen eine Verminderung der Absoluten Markierungsaktiv. im Durchschnitt um 33% und der Absoluten Markierungsintensität im Durchschnitt um 43%. Die übrigen Zellreihen wurden außer im Fall 1 des Plasmocytom nicht aussagekräftig beeinflusst. Durch 10-fache therapeutische Dosis von Natulan, die in Fall 1 des Plasmocytom angewandt wurde, lagen die H³-Uridineinbauwerte der Zellreihen höher als die Kontrollwerte.

NATULANWIRKUNG AUF PROTEINSYNTHESE
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

	FALL 1		FALL 2	
	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I
PARAMYELOBL.				
A.M.Akt.	38112	38906	85500	83790
A.M.Int.	14864	12839	21375	11731
WEISSE REIHE				
A.M.Akt.	16400	16600	10769	11772
A.M.Int.	3608	1992	1615	1130
ROTE REIHE				
A.M.Akt.	27621	28215	1400	1400
A.M.Int.	13258	9875	273	112

Durch Natulanbehandlung in einfacher therapeutischer Dosis war in den 2 untersuchten Fällen Myeloischer Hämoblastosen keine Veränderung der Absoluten Markierungsaktiv, aber eine Verringerung der Absoluten Markierungsintensität im Durchschnitt bei Paramyeloblasten um 30%, bei den übrigen Zellen der Weißen Reihe um 37% und bei der Roten Reihe um 42% eingetreten.

Also bewirkte in dieser Arbeit die Natulanbehandlung bei Myeloischen Hämoblastosen keinen cytostatischen Hemmeffekt auf die Zahl H^3 -Leucin-einbaufähiger Zellen, aber eine Verminderung der Silberkornzahl der H^3 -Leucin-markierten Zellen.

NATULANWIRKUNG AUF PROTEINSYNTHESE
BEI PLASMOCYTOM:

	FALL 2		FALL 5	
	Kontr.	N _I	Kontr.	N _I
PLASMAZ.				
A.M.Akt.	8800	8800	18032	18400
A.M.Int.	2816	2640	12803	18216
WEISSE REIHE				
A.M.Akt.	41160	34920	37468	46536
A.M.Int.	5351	4540	5995	13961
ROTE REIHE				
A.M.Akt.	28600	27369	18048	19208
A.M.Int.	11440	4927	6317	19592

Die Schwankungen der Absoluten Markierungsaktivität bei den 2 mit Natulan in einfacher therapeutischer Dosis behandelten Fällen bei Plasmocytom lagen noch innerhalb der Fehlerbreite. Die Absolute Markierungsintensität war in Fall 5 erhöht und in Fall 2 bei den Plasmazellen etwas gesenkt. Bei der Weißen Reihe betrug die Senkung 15% und bei der Roten Reihe 57%.

Man kann beobachten, daß auch beim Plasmocytom hauptsächlich die Silberkornzahl und nicht die Zahl H³-Leucin-einbaufähiger Zellen durch Natulan in einfacher therapeutischer Dosis beeinflußt wird.

VINBLASTIN (VELBE):

Vinblastin ist ein Alkaloid der Immergrünart *Vinca rosea* (20). Als ein typisches Mitosegift bewirkt Vinblastin einen Mitosestopp (11, 12), wodurch pathologische Chromosomenveränderungen verursacht werden sollen (14). Eine Senkung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese bei in vitro inkubierten menschlichen Tumorgewebe durch eine 200- bis 300-fache der in vivo verwendeten Vinblastindosis soll zustande gekommen sein (12).

VINBLASTINWIRKUNG AUF DNS-, RNS- UND PROTEINSYNTHESE BEI PLASMOCYTOM:

	F A L L 2					
	DNS-SYNTHESE		RNS-SYNTHESE		PROTEIN-SYNTH.	
	Kontr.	V _I	Kontr.	V _I	Kontr.	V _I
PLASMAZ.						
A.M.Akt.			2464	2151	8800	8400
A.M.Int.			271	129	2816	1764
WEISSE REIHE						
A.M.Akt.	4930	3977	8025	7110	41160	36375
A.M.Int.	1627	756	803	569	5351	3638
ROTE REIHE						
A.M.Akt.	11174	10865	8526	9520	28600	30952
A.M.Int.	5028	3042	597	1238	11440	6190

Vinblastin wurde nur in einem Fall bei Plasmocytom in einfacher therapeutischer Dosis angewandt. Hier wurde die Absolute Markierungsintensität der H^3 -Thymidin-einbaufähigen Roten und Weißen Reihe um durchschnittlich 36% gesenkt. Die Plasmazellen zeigten auch im Kontrollansatz keine DNS-Synthese.

Beim Anwenden von Vinblastin auf H^3 -Uridin-einbaufähige Knochenmarkszellen war nur die Absolute Markierungsintensität der krankheitsspezifischen Plasmazellen um 52% und der Weissen Reihe um 29% gesenkt.

In diesem Fall des Plasmocytom hatte Vinblastin nur auf die Proteinsynthese einen konstanten Effekt, indem bei allen Zellreihen eine Verminderung der Absoluten Markierungsintensität um durchschnittlich 37% eintrat; die Anzahl der H^3 -Leucin-einbaufähigen Zellen wurde jedoch auch hier kaum verringert.

FLUORO-URACIL:

Fluoro-Uracil, ein Uracilantagonist (32), welches sich besonders auf die DNS-Synthese auswirken soll (20), wurde nur in einem Fall bei Plasmocytom in einfacher und zehnfacher therapeutischer Dosis als Cytostaticum angewandt.

FLUORO-URACIL-WIRKUNG AUF DNS-, RNS- UND PROTEINSYNTHESE BEI PLASMOCYTOM:

F A L L 3									
	DNS-SYNTHESE			RNS-SYNTHESE			PROTEIN-SYNTHESE		
	Kontr.	FI	FII	Kontr.	FI	FII	Kontr.	FI	FII
PLASMAZ									
A.M. Akt.	374	-	-	1936	2200	1892	2200	2200	2200
A.M. Int.	449	-	-	562	418	341	616	616	682
WEISSE REIHE									
A.M. Akt.	6760	4770	9540	18252	16728	18762	33756	44814	39576
A.M. Int.	4326	2480	6964	2190	2509	3940	4726	8963	3958
ROTE REIHE									
A.M. Akt.	9782	10191	9030	11926	12669	11823	23323	25571	22908
A.M. Int.	9489	4790	4967	3101	4434	5084	3499	6137	3207

Ein deutlicher Hemmeffekt auf Absolute Markierungsaktiv.

und Absolute Markierungsintensität war in dieser Arbeit nur bei der DNS-Synthese zu sehen, und zwar in einfacher etwas mehr als in 10-facher therapeutischer Dosis. Bei den krankheitsspezifischen Plasmazellen wurde der H^3 -Thymidineinbau durch beide Dosen von Fluoro-Uracil vollkommen verhindert. Bei der Roten Reihe verringerte sich durch beide Dosen nur die Absolute Markierungsaktiv. um 48% und bei der Weißen Reihe durch einfache therapeutische Dosis die Absolute Markierungsaktiv. um 29% und die Absolute Markierungsintensität um 43%.

Auf die RNS-Synthese zeigte Fluoro-Uracil in diesem Fall fast keinen Hemmeffekt. Hier war nur die Absolute Markierungsintensität der Plasmazellen um 26% durch einfache und um 39% durch 10-fache therapeutische Dosis gesenkt. Die Anzahl RNS-synthetisierender Plasmazellen und Zellen der Roten und Weißen Reihe schwankte im Normbereich.

Auch der Proteinstoffwechsel der Plasmazellen war durch Fluoro-Uracil nicht beeinträchtigt. Durch einfache therapeutische Dosis zeigte sich außer bei den Plasmazellen in diesem Fall eine allgemeine Tendenz zum vermehrten H^3 -Leucineinbau.

STICKSTOFF-LOST (N_2 -LOST)-WIRKUNG AUF DNS-, RNS- UND PROTEINSYNTHESE:

N_2 -Lost (= Chlormethin) (20) ist ein typischer Vertreter alkylierender Verbindungen.

In dieser Arbeit wurde nur in Fall 1 und 2 der Myeloischen Hämoblastosen in einfacher therapeutischer Dosis und Fall 1 des Plasmocytom in einfacher und 10-facher therapeutischer Dosis N_2 -Lost als Cytostaticum angewandt.

STICHSTOFF-LOST-WIRKUNG AUF DNS-, RNS- UND PROTEINSYNTHESE
BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

	DNS-SYNTHESE				RNS-SYNTHESE				PROTEIN-SYNTHESE			
	FALL 1		FALL 2		FALL 1		FALL 2		FALL 1		FALL 2	
	Kontr.	L _I	Kontr.	L _I	Kontr.	L _I	Kontr.	L _I	Kontr.	L _I	Kontr.	L _I
PARAMYEL. A.M.Akt. A.M.Int.	5161 5006	3970 3573	7695 2616	6840 2052	25011 6003	20644 5161	76950 10004	68400 5472	38112 14864	37318 12315	85500 21375	84645 13543
WEISSE REIHE A.M.Akt. A.M.Int.	1144 709	658 572	2795 1062	864 259	2632 316	1598 176	4225 338	2097 154	16400 3608	18600 2604	10769 1615	10285 967
ROTE REIHE A.M.Akt. A.M.Int.	11180 7267	9750 5557			7540 1508	11050 2488			27621 13258	28215 16647	1400 273	800 112

STICKSTOFF-LOST-WIRKUNG AUF DNS- UND RNS-SYNTHESE
BEI PLASMOCYTOM:

	F A L L 1			
	DNS-SYNTHESE		RNS-SYNTHESE	
	Kontr.	L _I	Kontr.	L _I
PLASMAZ. A.M.Akt. A.M.Int.	810 73	1296 285	- -	2916 204
WEISSE REIHE A.M.Akt. A.M.Int.	4074 570	3686 922	2328 373	1164 93
ROTE REIHE A.M.Akt. A.M.Int.	7514 1277	11050 2210	10387 2077	4641 464

Wie auch bei STOCKHUSEN (43), DAVIDSON (17) und TRAMS (53) festgestellt wurde, zeigte N_2 -Lost in vitro bei Myeloischen Hämoblastosen in therapeutischer Dosis auf die Markierungsaktivität von H^3 -Thymidin und H^3 -Uridin wenig Einfluß. Die Verminderung nucleosideinbaufähiger Paramyeloblasten war noch unter 20%, was innerhalb der Fehlergrenze lag. Nur die übrigen Zellen der Weißen Reihe zeigten durchschnittliche Verminderung der Absoluten Markierungsaktiv. von 55% und der Absoluten Markierungsintensität von 45% bei der DNS-Synthese und der Absoluten Markierungsaktiv. von 45% und der Absoluten Markierungsintensität von 52% bei der RNS-Synthese.

Bei der Proteinsynthese war außer einer Verringerung der Absoluten Markierungsintensität der Zellreihen in einem Fall um durchschnittlich 45% keine Wirkung von N_2 -Lost zu sehen.

N_2 -Lost erhöhte bei dem untersuchten Fall von Plasmocytom in einfacher therapeutischer Dosis den H^3 -Thymidineinbau erheblich. In 10-facher therapeutischer Dosis verhinderte N_2 -Lost den H^3 -Thymidineinbau der Plasmazellen und senkte die Absolute Markierungsaktiv. der Weißen Reihe um 43%. Der H^3 -Thymidineinbau der Roten Reihe war allerdings auch durch 10-fache therapeutische Dosis stark erhöht.

Der H^3 -Uridineinbau der Plasmazellen erhöhte sich durch 10-fache therapeutische Dosis und der Roten und Weißen Reihe durch beide Dosen von N_2 -Lost.

Das Präparat mit H^3 -Leucinmarkierung bei Plasmocytom konnte leider wegen massiven Nulleffekts nicht ausgewertet werden.

SANAMYCIN:

Sanamycin (Actinomycin) wird als Hemmstoff der RNS-synthese verwendet. Es lagert sich in der Doppelhelix bevorzugt bei Guanin zwischen zwei Basenpaaren ein und blockiert somit die Ablesung der RNS am komplementären Strang der DNS (33).

SANAMYCINWIRKUNG AUF DNS-SYNTHESE BEI PLASMOCYTOM:

	FALL 1		FALL 3		FALL 4		FALL 5	
	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I
PLASMAZ.								
A.M.Akt.	810	-	374	-	1464	-	184	552
A.M.Int.	73	-	449	-	1244	-	110	1286
WEISSE REIHE								
A.M.Akt.	4074	2910	6760	8268	9912	10620	4592	3705
A.M.Int.	570	553	4326	6945	6839	5310	4225	4742
ROTE REIHE								
A.M.Akt.	7514	9282	9782	9618	8427	12720	8930	8835
A.M.Int.	1277	1856	9489	6947	9523	16409	22950	20586

In dieser Arbeit wurde der H^3 -Thymidineinbau von 4 Fällen bei Plasmocytom mit Sanamycin in einfacher therapeutischer Dosis untersucht. Außer einer Senkung der Absoluten Markierungsaktiv. und der Absoluten Markierungsintensität der krankheitsspezifischen Plasmazellen um 100% in 3 Fällen zeigte sich nur eine Erhöhung der Zahl H^3 -Thymidin-synthetisierender Zellen der Roten Reihe und deren Silberkornzahl in Fall 1 und 4.

SANAMYCINWIRKUNG AUF RNS-SYNTHESE
BEI PLASMOCYTOM:

	FALL 1		FALL 3		FALL 4		FALL 5	
	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I
PLASMAZ.								
A.M.Akt.	2916	2106	1936	2200	2684	854	16560	18032
A.M.Int.	204	232	562	352	183	325	14408	14245
WEISSE REIHE								
A.M.Akt.	1164	4850	18252	16132	16638	10176	19500	19665
A.M.Int.	93	437	2190	2259	1498	2748	5265	8259
ROTE REIHE								
A.M.Akt.	4641	9503	11926	11486	13515	12874	9215	8827
A.M.Int.	464	1045	3101	2068	4054	4635	7096	2825

Bei der Beurteilung der RNS-Synthesefähigkeit in 4 Fällen bei Plasmocytom konnte nicht auf eine Hemmung der RNS-Synthese durch Sanamycin in einfacher therapeutischer Dosis geschlossen werden. Hier beherrschten sehr unkonstante Wirkungen das Bild im Gegensatz zu der in der Literatur (33, 43) angegebenen Sanamycinwirkung.

SANAMYCINWIRKUNG AUF PROTEINSYNTHESE
BEI PLASMOCYTOM:

	FALL 3		FALL 5	
	Kontr.	S _I	Kontr.	S _I
PLASMAZ.				
A.M.Akt.	2200	2200	18032	17296
A.M.Int.	616	660	12803	14356
WEISSE REIHE				
A.M.Akt.	33756	37765	37468	43740
A.M.Int.	4726	3399	5995	8748
ROTE REIHE				
A.M.Akt.	23323	25852	18048	18620
A.M.Int.	3499	4912	6317	17875

Bei der Untersuchung der Wirkung von Sanamycin in einfacher therapeutischer Dosis auf die Proteinsynthese bei Fall 3 und 5 des Plasmocytom konnte kein nennenswerter cytostatischer Einfluß gesehen werden.

D I S K U S S I O N

I. D N S - S Y N T H E S E

Thyminidin als spezifischer Baustein der DNS wurde in Form von H^3 -markiertem Thyminidin zur Untersuchung der DNS-Synthese angewandt (13, 27, 28, 29, 45). In allen hier untersuchten Fällen war die Markierung mit H^3 -Thyminidin über den Zellkern verteilt und nie über dem Cytoplasma (51).

Der Prozentsatz von Zellen eines Typs, der mit H^3 -Thyminidin markiert war, gab ein Maß ihrer Proliferationsaktivität an, da Thyminidin in der einer Mitose vorausgehenden DNS-Synthesephase (S-Phase) in den Zellkern eingebaut wird (50).

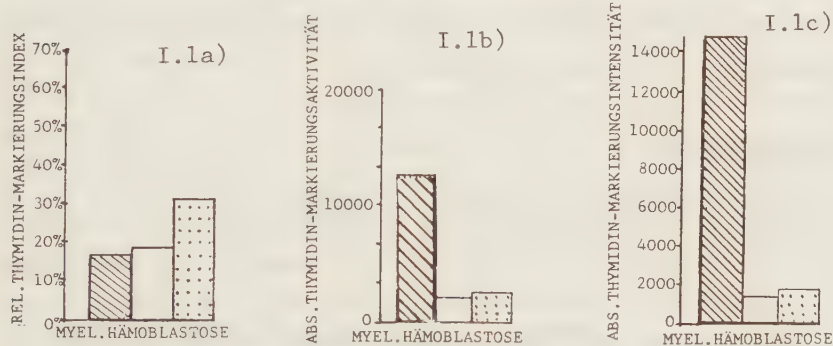
1) MYELOISCHE HÄMOBLASTOSEN:

a) RELATIVER THYMINIDIN-MARKIERUNGSINDEX:

In unserem Ansatz lag der Thyminidin-Markierungsindex der Paramyeloblasten zwischen 9 und 23% (Mittelwert 15,8%). In den Untersuchungen von SCHUMACHER (46), FOADI (18) und KILLMANN (28) an Leukosen lag der Markierungsindex der Paramyeloblasten ebenfalls in dieser Größenordnung.

Die übrige Weiße Reihe wies bei den Myeloischen Hämoblastosen einen Relativen Markierungsindex von 18.4% in dieser Untersuchung auf. Nach Beobachtung von GAVOSTO (21) und KILLMANN (27) beträgt der Markierungsindex 30 - 60% für normale granulocytopoetische Blastzellen. In einem Vergleich zwischen normalen und myeloblastischen Zellreihen kommt HUBER (23) zu dem Schluß, daß der Markierungsindex von leukämischen Blasten etwa nur ein Drittel des normalen beträgt. Der durchschnittliche Relative Thyminidin-Markierungsindex der Roten Reihe betrug 31%.

Die Rote Reihe zeigte in 3 Fällen Myeloischer Hämoblastosen keinerlei DNS-Synthesefähigkeit und die Patienten hatten auch ausgeprägte Anämie. Nach HUBER (23) liegt es nahe, in der Proliferations- und Reifestörung einen Teilfaktor beim Zustandekommen der Anämie zu sehen, die sicher keiner reinen Verdrängung entspricht, da in seinen Arbeiten der Markierungsindex der Erythroblasten im gesunden Knochenmark (31%) um das Dreifache höher als im leukämischen Knochenmark (10%) ist. ZEICHENERKLÄRUNG siehe Seite 54



b) ABSOLUTE THYMIDIN-MARKIERUNGSAKTIVITÄT:

Bei Berechnung der absoluten Anzahl DNS-synthetisierender Zellen einer Zellart (= % Markierungsindex X Promilleanteil am Myelogramm) gewinnt man ein Maß für die potentielle Expansivität der Zellreihe.

Die in der Grafik I.1b) dargestellten Mittelwerte der Absoluten Thymidin-Markierungsaktivität zeigen, daß die Paramyeloblasten trotz meist niedriger Markierungsindices (siehe I.1a)) die höchste Gesamtaktivität aufwiesen. Die Werte der Absoluten Thymidin-Markierungsaktivität waren bei den krankheitsspezifischen Paramyeloblasten 12529, bei der übrigen Weißen Reihe 1874 und bei der Roten Reihe 2343.

c) ABSOLUTE THYMIDIN-MARKIERUNGSINTENSITÄT:

Die Berechnung der eingebauten H^3 -Thymidinmenge durch eine Zellpopulation auf 1000 Gesamtzellen wird in der Grafik I.1c) dargestellt. Hierbei führten ebenfalls die Paramyeloblasten mit dem Wert von 14868, die eine ca. 11-fach höhere Gesamteinbaumenge aufwiesen als die Weiße Reihe mit einem Wert von 1365 und die Rote Reihe mit einem Wert von 1614. Hierin wird noch mehr als beim Vergleich der Markierungsindices deutlich, daß die Proliferationsaktivität der Myeloischen Hämoblastosen ganz zur pathognomischen Zelllinie verschoben war.

2) PLASMOCYTOM:

a) RELATIVER THYMIDIN-MARKIERUNGSINDEX:

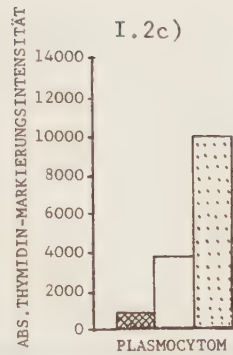
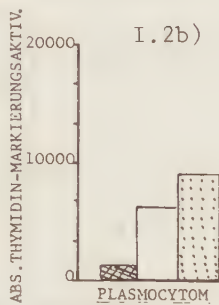
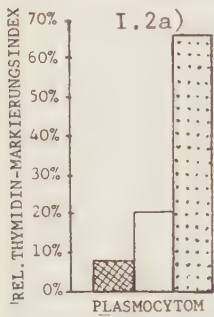
Die krankheitsspezifischen Knochenmarkzellen bei Plasmocytom, die Plasmazellen, hatten in den hier untersuchten 5 Fällen einen durchschnittlichen Thymidin-Markierungsindex von 7%. Untersuchungen von SCHMIDT (45) zeigen einen Markierungsindex von 9,1% bei plasmazellulären Myelomen.

Aus Grafik I.2a) ist ersichtlich, daß die Rote Reihe mit 65,6% einen ca. 9-fach höheren Relativen Thymidin-Markierungsindex als die krankheitsspezifische Plasmazelle mit 7% und einen ca. 3-fach höheren als die übrige Weiße Reihe mit 20,4% aufweist.

b) ABSOLUTE THYMIDIN-MARKIERUNGSAKTIVITÄT:

Die Proliferationstendenz einer Zellreihe, die durch die Absolute Thymidin-Markierungsaktivität (% Markierungsindex X Promilleanteil am Myelogramm) ausgedrückt wird, hatte im Durchschnitt bei den krankheitsspezifischen Plas-

ZEICHENERKLÄRUNG siehe Seite 54



mazellen einen Wert von 708, bei der Weißen Reihe einen Wert von 6054 und bei der Roten Reihe einen Wert von 9165, wie der Grafik I.2b) zu entnehmen ist. Die Überlegenheit der Proliferationstendenz der Roten Reihe gegenüber der krankheits-spezifischen Plasmazelle sowie der Weißen Reihe besteht im annähernd gleichen Verhältnis wie beim Relativen Thymidin-Markierungsindex.

c) ABSOLUTE THYMIDIN-MARKIERUNGSENTENSITÄT:

Die Absolute Thymidin-Markierungsintensität, die die eingebaute H^3 -Thymidinmenge durch eine Zellpopulation auf 1000 Gesamtzellen sein soll, betrug wie in der Grafik I.2c) ersichtlich, bei den krankheitsspezifischen Plasmazellen des Plasmocytoms 469, bei der Weißen Reihe 3517 und bei der Roten Reihe 9653. Auch hier ist die Überlegenheit der Proliferationsaktivität der Roten Reihe gegenüber der krankheitsspezifischen Plasmazelle und der Weißen Reihe zu erkennen.

Nach SCHUMACHERS (46) Beobachtung vermindert sich die DNS-Synthesefähigkeit der krankheitsspezifischen Zellen mit Fortschreiten der Krankheit und bei Therapie und steigt nur im akuten Schub und im Endstadium relativ an. Die Streuung der Markierungsindices der Paramyeloblasten der 5 Fälle Myeloischer Hämoblastosen von 13, 9, 23, 11 und 23% sowie der Plasmazellen bei Plasmocytom von 0, 1, 5, 12 und 17% könnte also durch unterschiedliche pathogenetische Ursachen bzw. Krankheitsstadien erklärt werden.

Insgesamt kann gesagt werden, daß bei Myeloischen Hämoblastosen trotz meist niedriger Relativer Markierungsindices die krankheitsspezifischen Paramyeloblasten die höchste Proliferationstendenz aufwiesen, während bei Plasmocytom die krankheitsspezifischen Plasmazellen die geringste Proliferationstendenz gegenüber der Weißen und Roten Reihe zeigten.

ZEICHENERKLÄRUNG:

 PARAMYELOBLAST

 Weiße Reihe

 PLASMAZELLE

 Rote Reihe

II. R N S - S Y N T H E S E

Uridin wird als spezifischer Baustein der RNS angesehen. Es wurde als H^3 -markiertes Uridin zur Untersuchung der RNS-Synthese angewandt.

Da RNS im Zellkern an einem komplementären Strang der DNS gebildet wird und dann als Messenger-RNS in das Cytoplasma an die Ribosomen, den Ort der Proteinsynthese, wandert, ist die Markierung der Knochenmarkszellen sowohl über dem Zellkern als auch über dem Cytoplasma zu erwarten. Nach Arbeiten von QUAGLINO (41) und HAYHOE (24) befindet sich die Markierung von H^3 -Uridin in normalen menschlichen Lymphocyten nach der Inkubation in vitro anfangs nur über dem Zellkern und ungefähr nach einer halben Stunde auch über dem Cytoplasma. Nach einstündiger Inkubation befand sich in dieser Untersuchung die H^3 -Uridin-Markierung fast ausschließlich über dem Zellkern.

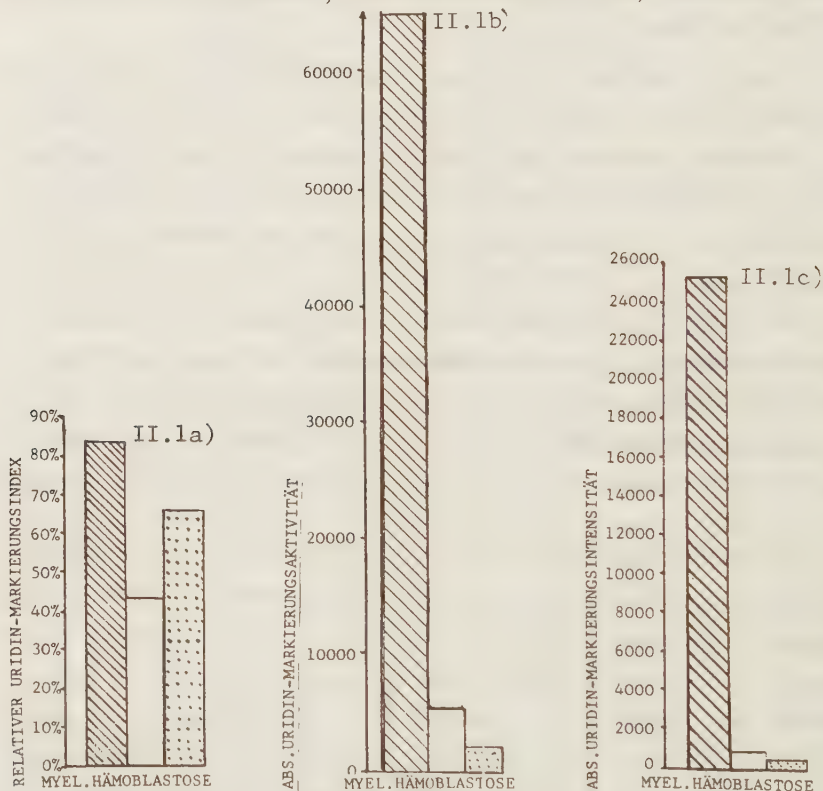
Nach SCHUMACHER (46) scheint die RNS-Synthese im Knochenmark leukämischer Blasten fast dasselbe Ausmaß zu haben wie im normalen Knochenmark. QUAGLINO (41) stellt in seinen Untersuchungen eine große Reichweite des Uridineinbaus fest. Bei SCHMIDT (45) variiert der Prozentsatz des Uridineinbaus von 0 bis 100% je nach Konzentration des radioaktiven Nukleosids oder Länge der Inkubationszeit im Gegensatz zum H^3 -Thymidineinbau, der einen ziemlich fixen Prozentsatz hat.

1) MYELOISCHE HÄMOBLASTOSEN:

a) RELATIVER URIDIN-MARKIERUNGSINDEX:

Die krankheitsspezifischen Paramyeloblasten der Myeloischen Hämoblastosen hatten einen Relativen Uridin-Markierungsindex von 83,4%. Bei der übrigen Weißen Reihe betrug er 43% und bei der Roten Reihe 65,6%.

Die krankheitsspezifischen Paramyeloblasten besaßen also eine doppelt so hohe RNS-Synthesefähigkeit wie die übrigen Zellen der Weißen Reihe und eine 1,3-fache RNS-Synthesefähigkeit wie die Rote Reihe, was aus Grafik II.1a) ersichtlich ist.



b) ABSOLUTE URIDIN-MARKIERUNGSAKTIVITÄT:

Die Absolute Uridin-Markierungsaktivität der krankheitsspezifischen Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen betrug durchschnittlich 65173 und war ca. 13x so hoch wie die der übrigen Weißen Reihe mit einem Wert von 5215 und ca. 35x überlegener als die Rote Reihe mit einem Wert von 1912. Grafik II.1b) veranschaulicht diese Überlegenheit der RNS-Synthesefähigkeit der Paramyeloblasten gegenüber Weißer und Roter Reihe.

c) ABSOLUTE URIDIN-MARKIERUNGSINTENSITÄT:

Auch aus der Grafik II.1c) der Absoluten Uridin-Markierungsintensität ist der vorherrschende Uridinstoffwechsel der krankheitsspezifischen Paramyeloblasten gegenüber der übrigen Weißen und Roten Reihe bei Myeloischen Hämoblastosen erkennbar. Die Paramyeloblasten führten mit einem Wert von 25591 gegenüber der übrigen Weißen Reihe mit einem Wert von 722 und der Roten Reihe mit einem Wert von 374.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der H^3 -Uridinumsatz, d.h. die RNS-Synthesefähigkeit bei Myeloischen Hämoblastosen zu Gunsten der krankheitsspezifischen Paramyeloblasten gegenüber den Zellen der übrigen Weißen Reihe und der Roten Reihe deutlich verschoben war.

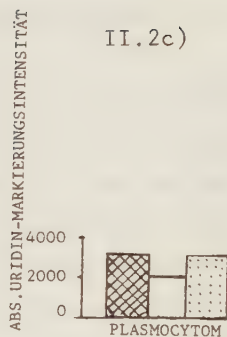
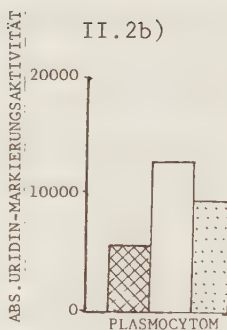
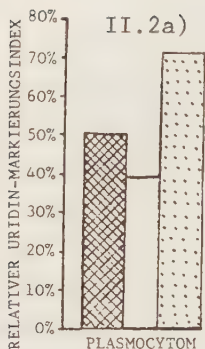
2) PLASMOCYTOM:

a) RELATIVER URIDIN-MARKIERUNGSINDEX:

Der Relative Uridin-Markierungsindex der krankheitsspezifischen Plasmazellen des Plasmocytom betrug 49,2%, der Weißen Reihe 38,4% und der Roten Reihe 70%. Wie aus der Grafik II.2a) ersichtlich, überragte die Rote Reihe die krankheitsspezifische Plasmazelle um ungefähr ein Drittel und die Weiße Reihe um fast das Doppelte.

b) ABSOLUTE URIDIN-MARKIERUNGSAKTIVITÄT:

Die Absolute Uridin-Markierungsaktivität bei Plasmocytom betrug im Durchschnitt bei den Plasmazellen 5312, bei der Weißen Reihe 12716 und bei der Roten Reihe 9565. Relativ gesehen bauten mehr Zellen der Roten Reihe Uridin als Zellen der krankheitsspezifischen Plasmazellen



und der Weißen Reihe ein, aber absolut gesehen dominiert die Weiße Reihe über die Plasmazelle und die Rote Reihe bei der RNS-Synthesetendenz.

c) ABSOLUTE URIDIN-MARKIERUNGSINTENSITÄT:

Wie der Grafik II.2c) zu entnehmen ist, betrug die Absolute Uridin-Markierungsintensität bei Plasmacytoma im Durchschnitt bei den Plasmazellen 3126, bei der Weißen Reihe 1970 und bei der Roten Reihe 3062. Die Plasmazellen und die Rote Reihe verhielten sich hier fast ähnlich und waren beide der Weißen Reihe überlegen.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die krankheitsspezifischen Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen nicht nur den höchsten Relativen Markierungsindex, sondern auch den höchsten RNS-Umsatz (Uridin-Markierungsaktivität und Uridin-Markierungsintensität) gegenüber Weißer und Roter Reihe aufwiesen, während die krankheitsspezifischen Plasmazellen bei Plasmacytoma keine Überlegenheit in dem RNS-Synthesestoffwechsel gegenüber Weißer und Roter Reihe zeigten.

III. PROTEINSYNTHESE

H^3 -Leucin wurde zur Untersuchung der Proteinsynthese in dieser Arbeit angewandt. Zur Proteinsynthese waren fast alle Zelltypen fähig. Es ist ein Zeichen dafür, daß Proteinsynthese nicht nur zur Proliferationstätigkeit notwendig ist, sondern hauptsächlich zur Erhaltung des eigenen lebensnotwendigen Stoffwechsels der Zelle.

1) MYELOISCHE HÄMOBLASTOSEN:

a) RELATIVER LEUCIN-MARKIERUNGSINDEX:

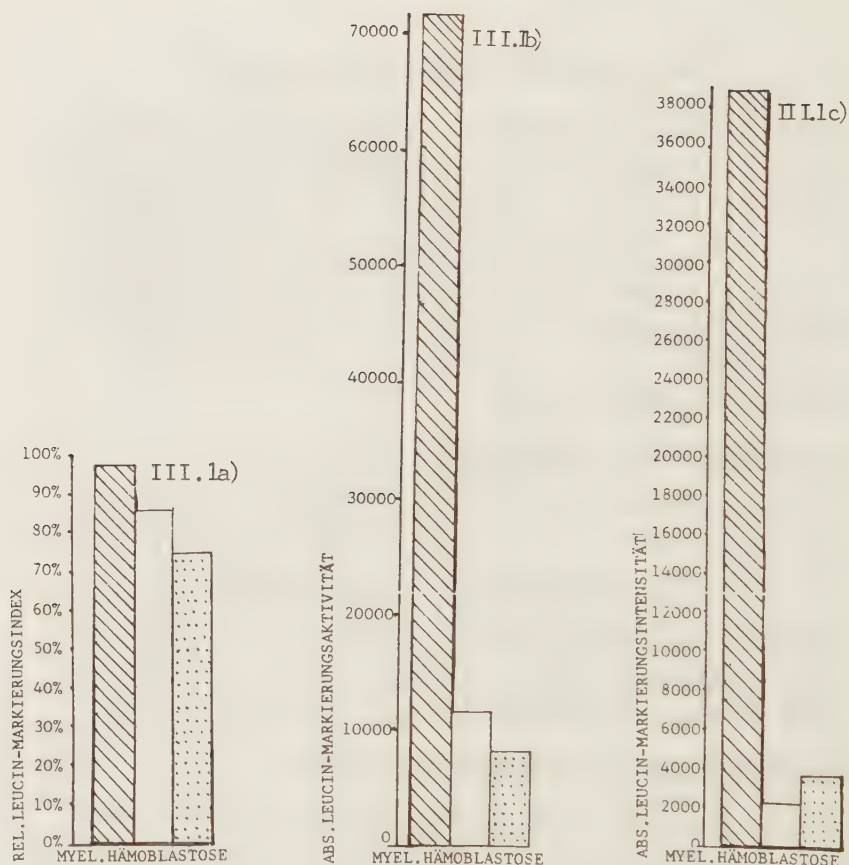
Wie aus der Grafik III.1a) ersichtlich, zeigte jede Zellreihe hohen Relativen Leucin-Markierungsindex. Die krankheitsspezifischen Paramyeloblasten der Myeloischen Hämoblastosen dominierten mit einem Relativen Leucin-Markierungsindex von 96,75%, die übrige Weiße Reihe hatte einen Index von 85,5% und die Rote Reihe von 73%.

b) ABSOLUTE LEUCIN-MARKIERUNGSAKTIVITÄT:

Die Absolute Leucin-Markierungsaktivität betrug bei den krankheitsspezifischen Paramyeloblasten 71666, bei der übrigen Weißen Reihe 11164 und bei der Roten Reihe 7780. In der Grafik III.1b) ist die Dominanz der krankheitsspezifischen Paramyeloblasten gegenüber der übrigen Weißen und Roten Reihe noch deutlicher zu erkennen als in der Grafik II.1a).

c) ABSOLUTE LEUCIN-MARKIERUNGSINTENSITÄT:

Wie aus der Grafik III.1c) zu sehen ist, betrug die Absolute Leucin-Markierungsintensität durchschnittlich bei

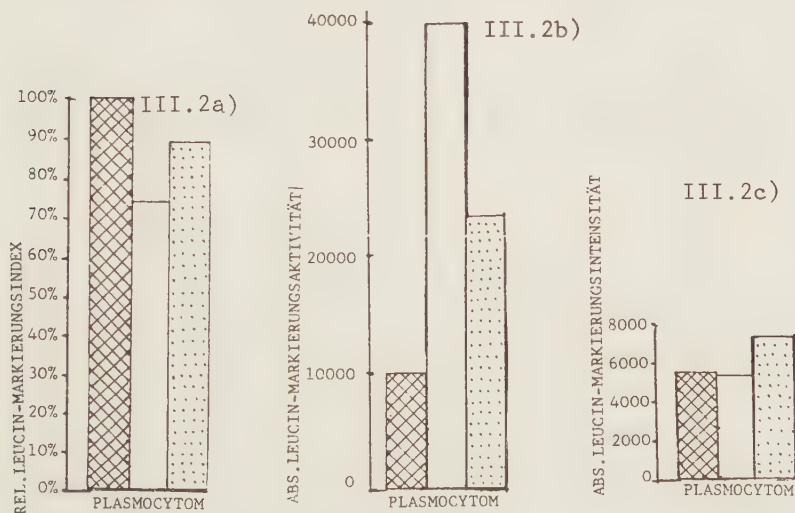


den Paramyeloblasten 38760, bei der übrigen Weißen Reihe 2137 und bei der Roten Reihe 3516. Auch hier war die vorherrschende Eiweißstoffwechselaktivität der krankheitsspezifischen Paramyeloblasten gegenüber der Weißen und Roten Reihe unverkennbar. Die Rote Reihe schien aber im Gegensatz zu der niedrigeren absoluten Anzahl Leucin-synthetisierender Zellen der Weißen Reihe absolut gesehen eine Fähigkeit zu besitzen, höhere H^3 -Leucinmengen einbauen zu können als die Weiße Reihe.

2) PLASMOCYTOM:

a) RELATIVER LEUCIN-MARKIERUNGSINDEX:

Der durchschnittliche Prozentsatz Leucin-markierter Plasmazellen bei Plasmocytom betrug 99,33%. Die Weiße Reihe hatte einen durchschnittlichen Leucin-Markierungsindex von 72,66% und die Rote Reihe von 88%. Wie der Grafik III.2a) zu entnehmen ist, war der Prozentsatz proteinsynthesefähiger Plasmazellen höher als der der Weißen und Roten Reihe bei hohem Relativen Leucin-Markierungsindex sämtlicher Zellen.



b) ABSOLUTE LEUCIN-MARKIERUNGSAKTIVITÄT:

Die Absolute Leucin-Markierungsaktivität betrug bei den krankheitsspezifischen Plasmazellen 9677, bei der Weissen Reihe 37461 und bei der Roten Reihe 23324. Obwohl der Prozentsatz proteinsynthesefähiger Plasmazellen höher war als der der Weißen und Roten Reihe (siehe Grafik III.2a)),

läßt sich von Grafik III.2b) entnehmen, daß das Eiweißsynthesepotential der Weißen Reihe fast 4x höher als das der Plasmazellen und fast doppelt so hoch wie das der Roten Reihe war.

c) ABSOLUTE LEUCIN-MARKIERUNGSINTENSITÄT:

Die krankheitsspezifischen Plasmazellen hatten im Durchschnitt einen Wert von 5412, die Weiße Reihe einen Wert von 5357 und die Rote Reihe einen Wert von 7085 Absolute Leucin-Markierungsaktivität bei Plasmocytom. Trotz hoher prozentueller Anzahl Leucin-einbaufähiger Plasmazellen (siehe Grafik III.2a)), war die absolut eingebaute H^3 -Leucinmenge der Roten Reihe höher als die der Plasmazellen und der Weißen Reihe, wie aus Grafik III.2c) ersichtlich ist.

Wie bei DNS- und RNS-Synthese setzte sich die Überlegenheit der krankheitsspezifischen Paramyeloblasten auch in der Proteinsynthese gegenüber übriger Weißer und Roter Reihe fort. Demgegenüber ließ sich bei den krankheitsspezifischen Plasmazellen bei Plasmocytom nur die höchste Anzahl eiweißsynthetisierender Zellen (Relativer Markierungsindex), aber keine Überlegenheit im Eiweißsynthesestoffwechsel (eingebaute Leucinmenge) gegenüber der Weißen und Roten Reihe verzeichnen.

IV. RELATIVE MARKIERUNGSIINDEXES DER DNS-, RNS- UND PROTEIN-
SYNTHESE BEI MYELOISCHEN HÄMOBLASTOSEN:

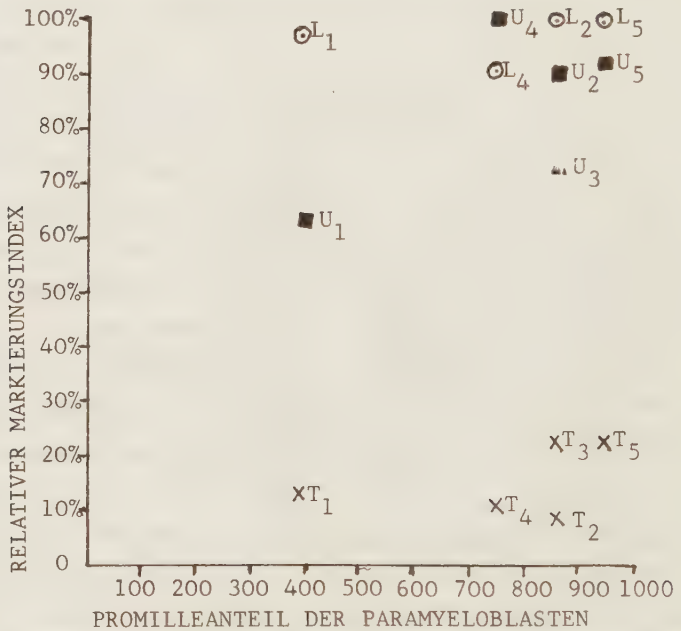


In der weißen und roten Zellreihe fand sich eine lineare Abhängigkeit: der Thymidin-Markierungsindex war hier jeweils kleiner als der Uridin-Markierungsindex und dieser wiederum lag deutlich niedriger als der Leucin-Markierungsindex. Demnach scheint RNS- und Proteinsynthese der DNS-Synthese korreliert zu sein.

Bei den Paramyeloblasten fiel ein ausgesprochen hoher Uridin-Markierungsindex im Vergleich zum Thymidin-Markierungsindex auf, der 83 : 16 betrug, während er bei den Zellen der Granulopoese 43 : 18 betrug. Demnach darf man bei den Paramyeloblasten eine relativ geringere Abhängigkeit der RNS- von der DNS-Synthese annehmen. Sie dürfte darauf beruhen, daß eine relativ große Anzahl von Paramyeloblasten nicht im Teilungszyklus stehen (= G_0 -Zellen), die aber einen RNS-Basisumsatz aufweisen.

Die Proteinsynthese ihrerseits war der RNS-Synthese auch hier eng korreliert.

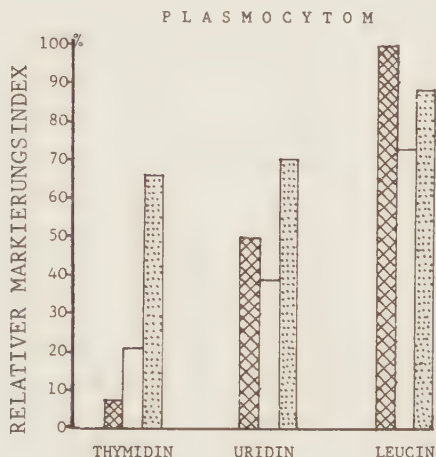
V. KORRELATION DER THYMIDIN-, URIDIN- UND LEUCIN-MARKIERUNGS-
INDICES ZUM PROMILLEANTEIL DER PARAMYELOBLASTEN:



Bei einem Versuch, den Thymidin-Markierungsindex zum relativen Paramyeloblastengehalt des Knochenmarks bei Myeloischen Hämoblastosen zu korrelieren, ergab sich kein Hinweis auf eine mögliche Wachstumsregulation durch die Zellzahl, und es liegt nahe, ein unregelmäßiges Wachstum der Paramyeloblasten zu postulieren.

Die RNS- und Proteinsynthese verhielten sich fast ähnlich, wie Uridin- und Leucin-Markierungsindices zeigen. Sie zeigten deutliche Überlegenheit zur DNS-Synthese. Daraus ist zu entnehmen, daß die lebenserhaltende Stoffwechselaktivität (RNS- und Proteinsynthese) deutlich höher ist als die Zellteilungsaktivität (DNS-Synthese) der Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen.

VI. RELATIVE MARKIERUNGSIINDEXES DER DNS-, RNS- UND PROTEIN-
SYNTHESE BEI PLASMOCYTOM:

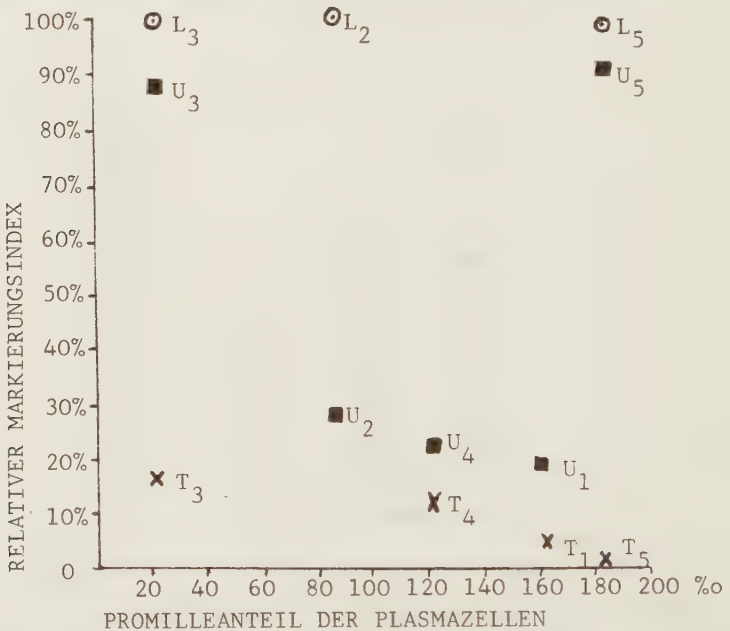


Hier zeigt sich, daß nicht nur für die Zellen der Weißen und Roten Reihe eine lineare Progression von Thymidin- Uridin- Leucin-Einbau bestand, sondern auch für die Plasmazellen-Reihe.

Allerdings war der Prozentsatz Uridin-einbauender Zellen für normale weiße Zellen nur 2x so hoch als der Thymidin-einbauender Zellen, während er für die krankheitsspezifischen Plasmazellen 7x so hoch war.

Hieraus läßt sich ein stärkerer Anteil von DNS-unabhängiger RNS-Synthese bei den Plasmazellen ableiten. Die RNS-Synthese ist offenbar der Protein-Synthese korreliert, die bei den krankheitsspezifischen Elementen 100% aller Zellen betrifft.

VII. KORRELATION DER THYMIN-, URIDIN- UND LEUCIN-MARKIERUNGS-
INDICES ZUM PROMILLEANTEIL DER PLASMAZELLEN:



Beim Vergleich der Relativen Thymidin-Markierungsindices der Plasmazellen zum Plasmazellengehalt des Plasmocytomknochenmarks ergab sich eine auffallende lineare Korrelation: Je höher die Menge der Plasmazellen im Plasmocytomknochenmark war, desto niedriger war der Anteil der DNS-synthetisierenden Plasmazellen. Demnach kann man für die krankheitsspezifische Zellreihe des Plasmocytom einen zwar progredient expansiven, jedoch zum Teil regulierten Wachstumsmodus diskutieren.

Außer beim Fall 5 konnte das Gleiche bei der RNS-Synthese der Plasmazellen festgestellt werden: Demnach läßt sich eine Abhängigkeit der RNS- von der DNS-Synthese annehmen.

Proteinsynthesefähigkeit zeigten sämtliche Plasmazellen, die in 3 Fällen des Plasmocytom ausgewertet worden waren.

VIII. BEDENKEN ÜBER DIE RICHTIGKEIT DER KONVENTIONELLEN
CYTOSTATICATHERAPIE HÄMOPÖETISCHER ERKRANKUNGEN:

Das übermäßige Vorhandensein krankheitsspezifischer Zellen bei Hämoblastosen führte die Therapeuten zu dem Gedanken, die "boshaften" Zellen durch Cytostatica zu eliminieren. Die Richtigkeit dieser theoretischen therapeutischen Grundlage ist im Lichte neuester cytostatischer Untersuchungen und bisheriger therapeutischer Erfahrungen zweifelhaft geworden.

Wie in dieser Arbeit dokumentiert wird, ist es nicht verwunderlich, daß angesichts der unterschiedlichen Pathomechanismen der Myeloischen Hämoblastosen und des Plasmocytom die angewandten Cytostatica manchmal deutliche Hemmung, manchmal sogar deutliche Belebung und manchmal keinen Einfluß auf den DNS-, RNS- und Proteinstoffwechsel zeigten.

CRADDOCK (16), SAUNDERS (48) und KILLMANN (28) haben normale oder verminderte Produktionsrate der Blastzellen der Hämoblastosen festgestellt. CLARKSON (15), KEISER (34) und OTA (37) meinen, daß bei Leukämien normale oder verlängerte, statt verkürzte Generationszeiten der Blastzellen vorliegen. Eine Verlängerung der Aufenthaltszeit der Blasten im Blut wird von verschiedenen Untersuchern (34, 16, 1) festgestellt.

Cytostaticabehandlung maligner Erkrankungen führt manchmal zu Teilremissionen, aber auf lange Sicht gesehen ist sie jedoch enttäuschend. HOSLEY (25) berichtet über 47 Patienten, die mit Urethan und 36 Patienten, die mit Placebo-Präparaten therapiert wurden. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Urethan-Patienten betrug 7 Monate und der Placebo-Patienten 13 Monate.

Cytostaticatherapie ist anscheinend eine verzweifelte Bemühung, die aus dem Gleichgewicht geratene Zellentwicklung durch Zerstören der krankheitsspezifischen Zellen wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Logischer wäre es, die Ursache der Gleichgewichtsstörung herauszubekommen und zu beheben, wie es üblich bei Vitamin B₁₂- bzw. Folsäuresubstitution bei Megaloblastischer Anämie ist (7). Der Vitamin B₁₂-Spiegel soll bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie ungewöhnlich hoch sein (39, 49). Asparagin- und Glutaminsäure-Erhöhung wurde bei akuten und chronischen Leukosen berichtet (26). Diese Behauptungen bieten Anstoß zur Ergründung neuer theoretischer therapeutischer Grundlagen.

IX. FEHLERMÖGLICHKEITEN DER AUTORADIOGRAPHIE:

In-vitro Simulation eines physiologischen Zellstoffwechsels wie in dieser Arbeit ist ein Wagnis, da eine genaue Reproduktion der in-vivo Verhältnisse schwer realisierbar ist. Trotz sorgfältigster Pipettierung und Zusammensetzung der Medien sowie Verarbeitung der Knochenmarkausstriche verbirgt die immer wieder neue Aufbereitung der Knochenmarkkulturen erhebliche Fehlerquellen in sich.

Durch sporadische elektrische Ladungen und Entladungen treten häufig in der Dunkelkammer beim autoradiographischen Filmverfahren außer der durch beta-Strahlen des Tritiums hervorgerufenen Markierung punktförmige Fehlschwärzungen (Nulleffekt) auf, die die genaue Auswertung der Präparate erschweren.

Genaue Differenzierung der Knochenmarkzellen nach panoptischer Färbung ist für einen Hämatologen manchmal nicht leicht und für einen in die Knochenmarkcytologie frisch eingeweihten Doktorand besonders nach autoradiographischem Filmverfahren äußerst schwierig. Manchmal ist die Zuordnung mancher Zellen zu den richtigen Zelltypen unmöglich, da sie durch zu starke Markierung nicht differenzierbar sind.

SUNDERMANN (49) berichtet über die Untersuchung des Medical Research Council of the United Kingdom aus dem Jahre 1963 (36): Periphere Blut- und Knochenmarkausstriche von Fällen Akuter Leukosen seien einer Reihe von führenden Hämatologen zur Differenzierung zugeschickt worden. "Überraschend waren dabei die uneinheitliche Beurteilung und die unterschiedlichen Diagnosen, noch überraschender, daß bei Rezirkulation derselben Ausstriche der gleiche Beurteiler nicht selten zu einer anderen Diagnose kam als bei der ersten Untersuchung."

Z U S A M M E N F A S S U N G

1) Der zentrale Unterschied im Expansionsmodus der dargestellten Hämoblastosen lag offenbar darin, daß bei Plasmocytom der Anteil DNS-synthetisierender Zellen umso niedriger lag, je höher die absolute Menge der Plasmazellen im Knochenmark war, worin Hinweise auf erhaltene Regulationsmechanismen gesehen werden können. Demgegenüber zeigten die Paramyeloblasten keinerlei Wachstumskorrelation. Betrachtet man die unterschiedliche klinische Progredienz von Plasmocytom und Myeloischen Hämoblastosen, so entsprach Plasmocytom dem Muster eines langsam voranschreitenden Prozesses mit ausgereiften Zellelementen, den Plasmazellen, einerseits im Gegensatz zu rasch expandierenden völlig entdifferenzierten Zellelementen der Myeloischen Hämoblastosen, den Paramyeloblasten, auf der anderen Seite. In diesem Unterschied kann eine Wurzel der Wachstumsstörung gesehen werden: die Plasmazellen des Plasmocytom sind aufgrund ihrer Ausreifung offenbar zu einer gewissen Selbstlimitierung befähigt, während der Entdifferenzierungsgrad der Paramyeloblasten keine Wachstumsregulationen ermöglicht.

2) Die quantitative Überlegenheit der DNS-, RNS- und Proteinsynthese der Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen gegenüber den Plasmazellen bei Plasmocytom stand im Gegensatz zur quantitativen Überlegenheit der Weißen und Roten Reihe bei Plasmocytom gegenüber der übrigen Weißen und Roten Reihe bei Myeloischen Hämoblastosen. Es wäre interessant abzuklären, ob eine Korrelation zwischen dieser Feststellung und der Tatsache, daß vermehrte Einströmung

und Kurzlebigkeit der Lymphocyten bei manchen malignen Lymphomen im Gegensatz zur nicht vermehrten Einschleußung, aber Langlebigkeit der Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen besteht.

3) Relativ gesehen bewerkstelligten die Plasmazellen bei Plasmocytom mehr Proteinsynthese als die Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen. Absolut gesehen war die gesamte H^3 -Leucineinbaufähigkeit der Paramyeloblasten bei Myeloischen Hämoblastosen ca. siebenmal höher als die der Plasmazellen beim Plasmocytom.

4) Die allgemein bekannte remissionsfördernde Wirkung der Cytostatica, durch die in Praxis keine anhaltenden zufriedenstellenden Erfolge erzielt wurden, spiegelte sich auch in dieser Arbeit wieder. Manchmal ließ sich eine deutliche Hemmung, manchmal sogar eine deutliche Belebung oder Erhöhung und manchmal kein Einfluß auf den DNS-, RNS- und Proteinstoffwechsel feststellen. Man müßte überlegen, ob cyto-statische "Vernichtung" bzw. Unterdrückung der krankheits-spezifischen Zellen bei Myeloischen Hämoblastosen eine richtige Therapie ist. Sinnvoller wäre es, die Ursache der Entgleisung der Zellentwicklung, die vielleicht durch Fehlen eines Faktors (wie z.B. Mangel an Vit. B_{12} bzw. Folsäure bei Megaloblastischer Anämie) zu erklären ist, zu ergründen und somit die Stoffwechselaktivität dieser Zellen zu beeinflussen, statt deren Symptome (Vermehrung bzw. Anhäufung der krankheitsspezifischen Zellen) durch Cytostaticatherapie zu bekämpfen.

LITERATURVERZEICHNIS:

- 1) ATHENS, J.W., RAAB, S.O.; HAA, O.P., BOGS, D.R.,
ASCHENBRUCKER, H., CARTWRIGHT, G.E.
and WINTROBE, M.M.:
Leukokinetic studies X. Blood granulocyte
kinetics in chronic myelocytic leukemia.
J.clin. Invest. 44: 765 (1965)
- 2) BEGEMANN, H. und HARWERTH, H.-G.:
Praktische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart
3. Auflage 1967
- 3) BEGEMANN, H. und RASTETTER, J.:
Atlas der klinischen Hämatologie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
2. Auflage 1972
- 4) BOYD, G.A.: Autoradiography in Biology and Medicine.
Academy Press, New York 1958
- 5) BOLL, I. and KÜHN, A.:
Granulocytopoiesis in human bone marrow
cultures studied by means of kinematography.
Blood 26: 449 (1965)
- 6) BREMER, K. and FLIEDNER, T.M.:
RNA Metabolism of Circulating Lymphocytes
Studied in Man After Autotransfusion and
in vitro ³H-Cytidine Labeling.
Acta haemat. 45: 181 - 191 (1971)
- 7) BAYARD, ED., CLARKSON, B.D., FRIED, J.:
Changing concepts of Treatment of
Acute Leukemia.
Med. Clinics of North America
Vol 55, No 3, May 1971
- 8) BERNEIS, K., KOLLER, M., BOLLAG, W., KAISER, A., LANGEMANN, A.:
The degradation of deoxyribonucleic acid
by new tumor inhibiting compounds: the
intermediate formation of hydrogen peroxide.
Experimentia 19, 132 - 133 (1963)

- 9) BERNEIS, K., KOFLER, M., BOLLAG, W., ZELLER, P., KAISER, A.,
LANGEMANN, A.:
The degradation of deosyribonucleic acid by
new tumor inhibiting compounds: the inter-
mediate formation of hydrogen peroxide.
Experimentia 19, 132 - 133 (1963)
- 10) BERNEIS, K., KOFLER, M., BOLLAG, W., ZELLER, P., KAISER, A.,
LANGEMANN, A.: Der pro-oxydative Effekt
tumorhemmender Methylhydrazin-Verbindungen.
Helv. ch. Acta 46, 2157 - 2167 (1963)
- 11) BOGGS, D.R., ATHENS, J.W., RAAB, O.P., CANCELLA, P.A.,
RAA, S.O., CARTWRIGHT, G.E. and WINTROBE, M.M.:
Leukokinetic studies VII. Morphology of the
bone marrow and blood of dogs given vinblasti-
ne sulfate.
Blood 23, 55 - 67 (1964)
- 12) BICKIS, I.J., HENDERSON, I.W.D. and QUASTEL, J.H.:
Biochemical studies of human tumors.
II: In vitro estimation of individual tumor
sensitivity to anticancer agents.
Cancer 19, 103 - 113 (1966)
- 13) CRONKITE, E.P., FLIEDNER, T.M., BOND, V.P., RUBINI, J.P.,
BRECHER, G., QUASTLER, H.:
Dynamics of hemopoietic proliferation in man
and mice studied by H^3 -thymidine incorporation
into DNA.
In U.N. International Conference on Peaceful
Use of Atomic Energy
Geneva 840, 190 - 198 (1958)
- 14) CUTTS, J.H.: The effect of vincalcoblastine on dividing
cells in vivo.
Cancer Res. 15, 31 - 37 (1955)
- 15) CLARKSON, B., OHKITA, T., OTA, K., and FRIED, J.:
Studies of cell proliferation in human
leukemia. 1. Estimation of growth rate of
leukemic and normal hemotopoietic cells in
two adults with acute leukemia given single
injections of tritiated thymidine.
J. clin. Investigation 46: 506 (1967)

- 16) CRADDOCK, C.G. and NAKAI, G.S.:
Leukemic cell proliferation as determined by
in vivo DNA-synthesis.
J. clin. Invest. 41: 360 (1962)
- 17) DAVIDSON, J.D., FREEMAN, B.B.:
The effects of antitumor drugs upon P^{32} -in-
corporation into nucleic acids of mouse
tumors.
Cancer Res. 15, 31 - 37 (1955)
- 18) FOADI, M.D., COOPER, E.H., HARDISTY, R.M.:
DNA synthesis and DNA content of leucocytes
in acute leukemia.
Nature 216: 134 - 136 (1967)
- 19) FÖLSCH, E., DREWS, J., GRUNZE, H.:
Über die Wirkung eines neuen Zytostatikums
(ro 4- 6467) auf den Einbau markierten
Glycins in Tumorzellen.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 995 - 998 (1964)
- 20) FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie.
Bibliographisches Institut Wissenschafts-
verlag Mannheim/Wien/Zürich 1975
- 21) GAVOSTO, F., MARAINI, G., PILERI, A.:
Nucleic acids and protein metabolism in
acute leukemia cells.
Blood 16: 1555 - 1563 (1960)
- 22) HABERS, E.: Autoradiographie als histochemisches Unter-
suchungsverfahren.
In: Handbuch der Histochemie,
I. Fischer, Stuttgart 1958
- 23) HUBER, Ch., LEDERER, B., SCHMALZL, F., BÜTTERICH, D.,
HUBER, H. und BRAUNSTEINER, H.:
Autoradiographische und zytophotometrische
Untersuchungen zur Proliferation erythropoe-
tischer Vorstufen im Knochenmark unreifzel-
liger Leukämien.
Acta haemat. 44: 85 - 97 (1970)

- 24) HAYHOE, F.G., and QUAGLINO, D.:
Autoradiographic investigation of RNA and
DNA metabolism of human leucocytes cultured
with phytohaemagglutinin: uridine-5³H as
a specific precursor of RNA.
Nature, Sondon, 205: 151 (1965)
- 25) HOSLEY, H.F.: Controlled study of urethane in multiple
myeloma.
Proc. Amer. Assoc.
Cancer Res. 4: 29 (1963)
- 26) HÖCKER, P. und WEISER, W.: in Gross R und J. van de Loo.
Leukämie S. 273
Springer-Verlag, Berlin (1972)
- 27) KILLMANN, S.A.: Proliferative activity of blast cells
in leukemia and myelofibrosis.
Acta med. Scand. 178, 263 - 280 (1965)
- 28) KILLMANN, S.A., CRONKITE, E.P., ROBERTSON, J.S., FLIEDNER, T.M.
and BOND, V.P.: Estimation of phases of life
cycle of leukemic cells from labelling in
human beings in vivo with tritiated thymidine.
Lab. Investig. 12, 671 - 684 (1963)
- 29) KILLMANN, S.A., CRONKITE, E.P., FLIEDNER, T.M. and BOND, V.P.:
Cell proliferation in multiple myeloma
studied with tritiated thymidine in vivo.
Lab. Invest. 11, 845 - 858 (1962)
- 30) KABOTH, W., Oberarzt in der I. Med. Abt. Städt. Kranken-
haus München-Schwabing (persönliche Mitteil-
ung)
- 31) KUROYANAGI, T., SAITO, M.:
Proliferation of leukemic cells studied
with tritiated thymidine in vitro.
Tohoku J. Exp. Med. 80: 168 - 174 (1963)
- 32) KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
7. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart
p. 323 (1976)

- 33) LAJTHA, L.G. and OLIVER, R.: The Application of Autoradiography in the Study of Nucleic Acid Metabolism.
Lab. Invest. 8, 214 - 224 (1959)
- 34) LEE, B.J., PINSKY, C. and MILLER, D.:
The Management of Plasma Cell Neoplasms.
Medical Clinics of North America Vol. 55
No. 3, 703 - 719 (May 1971)
- 35) Mitglieder der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft:
Arzneiverordnungen 13. Auflage p. 137
Deutscher Ärzte-Verlag 1976
- 36) MEISTER, H.: Übersicht Zytochemische Differenzierung lymphatischer Zellen.
Fol. haemat. 96, 257 (1971)
- 37) OTA, K.; Kinetics of cellular proliferation in leukemia and cancer.
Acta haemat. jap. 27: 693 (1964)
- 38) PELC, S.R.: The Stripping-film technique of autoradiography. Int. J. appl. Radiat. 1, 172 - 177 (1956)
- 39) PFEIFFER, R.: Kongreßbericht p. 16.
Dtsch. Krebskongreß, München (1974)
- 40) QUAGLINO, D., TORELLI, S., SAULI, S., and MAURI, C.:
Cytochemical and Autoradiographic Investigations on Normal and Myelomatous Plasma Cells.
Acta haematologica 38: 79 - 94
(Switzerland 1967)
- 41) QUAGLINO, D., TORELLI, U., EMILIA, G., DE PASQUALE, A., and MAURI, C.: Autoradiographic Studies on the Kinetics of Nuclear-Cytoplasmic Transfer of RNA in Blast Cells of Acute Leukaemia.
Acta haemat. 45: 192 - 200 (1971)
- 42) RÜTISHAUSER, A., BOLLAG, W.: Cytological investigations with a new class of cytotoxic agents: methylhydrazine derivatives.
Experimentia 19, 131 - 132 (1963)

- 43) STOCKHUSEN, G.: Zytostatikawirkungen auf die Nucleinsäure- und Proteinsynthese von funktionell gereizten und pathologischen Lymphknoten. Inaugural-Dissertation München 1967
- 44) STREICHER, H.J., SANDKÜHLER
in Klinische Zytologie (pp 19 - 20)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953
- 45) SCHMID, J.R., KIELY, J.M., TAUXE, W.N., OWEN, C.A.:
In Vitro DNA and RNA Synthesis in Human Bone Marrow Cells: A Study of 12 Normal Subjects and 12 Patients with Lymphoplastic Disorders.
Blood, Vol. 27, No. 3 (March), 1966
pp. 310 - 318
- 46) SCHUMACHER, H.R., Mc FEELY, A.E., DAVIS, K.D. and MAUGEL, J.K.
The Acute Leukemic Cell:
IV & V DNA-Synthesis in Peripheral Blood and Bone Marrow.
Americ. J. Clin. Pathol., 56: 508 - 14
(Dez. 1971)
- 47) SKIPPER, H.E.: Leukocyte kinetics in leukemia and lymphoma.
In Leukemia-Lymphoma
Chicago Year Book Medical Publishers, Inc., 1970, p. 27
- 48) SAUNDERS, E.F., LAMPKIN, B.C. and MAUER, A.M.:
Variation of proliferative activity in leukemic cell populations of patients with acute leukemia.
J. clin. Invest. 46: 1356 (1967)
- 49) SUNDERMANN, A., FUNK, R.: Wege und Möglichkeiten bei der Diagnostik leukämischer Erkrankungen.
Zeitschr. für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 31 (7) 189 - 196 (1976)
- 50) THEML, H.: Inaugural-Dissertation: Untersuchung über die Nukleinsäuresynthese in den Zellelementen verschiedener Lymphome.
München 1967

- 51) THEML,H., TREPEL,F., RASTETTER,J., BEGEMANN,H.:
DNS- und RNS-Synthese in benignen und
malignen Lymphomen.
Klinische Wochenschrift
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
12. Heft, 15. Juni 1967, S. 609 - 618
- 52) TREPEL,F., RASTETTER,J., STOCKHUSEN,G. und BEGEMANN,H.:
Cytostatikawirkungen auf die Nukleinsäure-
und Proteinsynthese von benignen und malignen
Lymphomen.
Chemotherapie 12, 182 - 199 (1967)
- 53) TRAMS,E.G., NADKARNI,M.V., SMITH,P.K.:
On the mechanism of action of alkylating
agents. I. Interaction of alkylating agents
with nucleic acids.
Cancer Res. 21, 560 - 566 (1961)
- 54) WIMBER,D.E.: Method of studying cell proliferation with
emphasis on DNA-labels.
In Lamerton,L.F. and Fry,R.J.M. ed.
Cell Proliferation.
Blackwell, Oxford 1963
- 55) WINTROBE,M.M. in Clinical Hematology
6. Ed. 1967 Philadelphia
- 56) WICKRAMASINGHE,S.N., MOFFATT,B.:
Observations on Cell Proliferation
in Human Myelocytes.
Acta haemat. 46: 193 - 200 (1971)
- 57) WICKRAMASINGHE,S.N., PRATT,J.R.:
Myelocyte Proliferation in Pernicious Anaemia.
Acta haemat. 44: 37 - 46 (1970)

LEBENS LAUF

Am 13. März 1936 wurde ich als 12. von 18 Kindern des Schreiners Nwakike Iwobi und eine seiner Ehefrauen Anna Iwobi in einer polygamen Familie in Onitsha/Nigeria geboren. Ich besuchte von 1943 bis 1950 die "Holy Trinity School" und anschließend bis 1955 das "Christ the King College" in Onitsha, wo ich das "West African School Certificate" ablegte. Im Jahre 1956 arbeitete ich beim Rundfunk von Nigeria als Radiotechnikerlehrling. Von 1957 bis 1960 wurde ich als Medical Technologist im Universitätskrankenhaus von Ibadan ausgebildet.

Im Jahre 1961 kam ich nach München und besuchte den zweisemestrigen Vorbereitungskurs des Studienkollegs. Zum Wintersemester 1962/63 bekam ich die Zulassung zur Medizinischen Fakultät in München und bestand das ärztliche Staatsexamen im Dezember 1968.

Seit 1969 bin ich mit Ingrid Haucke in München verheiratet. Wir haben eine Tochter Anya und einen Sohn Osita.

Nachdem ich eine zweijährige Medizinalassistentenausbildung im Städtischen Krankenhaus München-Schwabing abgeschlossen hatte, arbeitete ich ca. 3 Monate im Pathologischen Institut des gleichen Hauses als Assistenzarzt.

Ab Mai 1971 wurde ich als Assistenzarzt im Städtischen Krankenhaus Penzberg angestellt. Nach 2-jähriger Tätigkeit in der Chirurgischen Abteilung und 1 1/2-jähriger Tätigkeit in der Inneren Abteilung sowie 3-monatiger Mitarbeit in der Knappschafts-Ambulanz Penzberg erwarb ich die Anerkennung als Arzt für Allgemeinmedizin von der Bayerischen Landesärztekammer am 26. März 1975.

Von März 1975 bis März 1976 war ich als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhauses, Bochum-Gerthe, tätig.

Seit April 1976 strebe ich den Abschluß als Arzt für Innere Medizin in der Inneren Abteilung des Josef-Hospitals in Herne-Sodingen an.

